НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ, КЛІНІЧНОЇ ТА РЕГЕНЕРАТИВНОЇ
МЕДИЦИНИ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ, КЛІНІЧНОЇ ТА РЕГЕНЕРАТИВНОЇ
МЕДИЦИНИ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ШПАК СЕРГІЙ СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.12-005.4-085:616.13-072.2

ДИСЕРТАЦІЯ

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕПЕРФУЗІЙНИХ ЗАХОДІВ ТА ВНУТРІШНЬОКОРОНАРНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

22 – охорона здоров’я

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело. Наукові положення, висновки та результати є власним інтелектуальним внеском автора

_____Шпак С.С.

Науковий керівник Шумаков Валентин Олександрович, доктор медичних наук, професор

КИЇВ – 2026

АНОТАЦІЯ

Шпак С.С. Підвищення ефективності реперфузійних заходів та внутрішньокоронарної фармакотерапії у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 — «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»). — Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України», м. Київ, 2026.

Дисертаційна робота захищається в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України», м. Київ, 2026.

У дисертації вивчаються актуальні питання сучасної кардіології, такі як аналіз ефективності реперфузійних заходів при гострому інфаркті міокарда, методи їх покращення, питання кардіогенного шоку та no-reflow. У роботі визначено специфічні фактори ризику неуспішності інтраопераційного відновлення кровотоку та запропонована методика інтракоронарної фармакотерапії при недосягненні оптимальної реперфузії.

Актуальність проблеми визначається високим рівнем летальності при інфаркті міокарда, особливо ускладненому кардіогенним шоком. Наслідками неуспішної реваскуляризації критично хворих пацієнтів є розвиток важкої серцевої недостатності, формування аневризм лівого шлуночка, поява життєзагрозливих аритмій. Прогноз виглядає особливо небезпечно у пацієнтів з ішемічно-реперфузійним пошкодженням міокарда та геморагічною трансформацією інфаркту з формуванням міокардіального набряку.

Наукова новизна дослідження полягає у формуванні вибірки пацієнтів, госпіталізованих у різні терміни від початку гострої ішемії міокарда, та

оцінюванні впливу тривалості періоду від початку розвитку інфаркту до проведення реваскуляризації на результати реваскуляризації, а також у запровадженні унікального підходу до лікування no-reflow та формуванні реєстру пацієнтів з інфарктом міокарда, ускладненим розвитком кардіогенного шоку. Зроблено важливий внесок у вивчення перебігу тривалості інфаркту, особливо після 24 годин від початку клінічної картини гострої ішемії міокарда. Порівняно анамнестичні, клінічні та інтраопераційні параметри з вірогідністю успішного відновлення коронарного епікардіального кровотоку, що представлено відповідними статистичними кореляціями. Продемонстровано найвагоміші статистично значущі детермінанти успішності черезшкірного коронарного втручання. Розроблено унікальний підхід до менеджменту феномену no-reflow, який полягає в інтракоронарному введенні глюкокортикоїдів. Ця оригінальна методика не має аналогічних публікацій у проаналізованих нами медичних ресурсах, таких як PubMed та Cochrane Library. Сформовано реєстр пацієнтів із кардіогенним шоком. Все це дозволяє прогнозувати ефективність реваскуляризації та відповідно реагувати в разі неуспішного проведення первинного перкутанного втручання (пПКВ).

Теоретичне підґрунтя дисертаційного дослідження робить внесок у розуміння патогенезу ішемічно-реперфузійного пошкодження та формує розуміння ангіографічних проявів різних ступенів кровоплину в ІЗА. Проведено науковий пошук щодо патогенезу інфаркту міокарда, впливу реваскуляризації та особливості кардіогенного шоку. Окремо вивчено патогенез ішемічно-реперфузійного пошкодження, систематизовано літературний огляд менеджменту феномену no-reflow.

Практичне значення роботи поширюється на всі ланки системи охорони здоров’я, залучені до надання медичної допомоги пацієнтам із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.

Важливою частиною роботи є формування такого інструменту як *реєстр кардіогенного шоку*, який буде продовжено й надалі. Він дозволить оцінити реальну клінічну практику та ефективність надання медичної допомоги.

Створення реєстру дозволяє виявити фактори ризику та сформувати відповідні прогнози.

Висновки щодо важливості своєчасного надання спеціалізованої допомоги та реперфузії стосуються лікарів екстреної невідкладної допомоги, кардіологів, анестезіологів-реаніматологів та інтервенційних кардіологів.

Дизайн дослідження затверджено висновком етичної комісії.

Усім пацієнтам, які були включені в дослідження, надавалася висококваліфікована допомога відповідно до сучасних міжнародних стандартів, клінічних настанов, затверджених МОЗ України, а також прийнятих локальних протоколів. Інтрагоспітальна маршрутизація STEMI-пацієнтів була сформована з метою максимального пришвидшення проведення процедури реваскуляризації.

Клінічні методи дослідження включали ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження (пальпація, перкусія, аускультація), оцінювання гемодинамічних показників та стратифікацію пацієнтів за стадіями кардіогенного шоку відповідно до класифікації SCAI SHOCK Stages Classification Expert Consensus. Застосовано сучасні методи інструментальної діагностики: 12-канальна електрокардіографія (ЕКГ), трансторакальна ехокардіографія, доплерографія, інвазивна гемодинаміка, селективна коронароангіографія. Для статистичної обробки даних застосовувалися наступні методики: медіанний аналіз, box-diagram, міжквартильний діапазон, тест Краскела-Волліса, попарний аналіз медіан (тест Манна-Уїтні), попарний аналіз дисперсій (тест Левена), коефіцієнт кореляції Пірсона, P-value і тест на значущість кореляції, використання t-розподілу Стьюдента, критерій рівня значущості (α), використання методики pairwise deletion, odds Ratio, частота успіху, absolute risk reduction, number needed to treat, однофакторний аналіз.

Серед інтервенційних методик коронарної реваскуляризації: пре- та посткондиціонування, пряме стентування, тромбоаспірація, біфуркаційні методики стентування, засоби механічної підтримки кровообігу (внутрішньоаортальна балонна контрпульсація). Інтраопераційно проводився

моніторинг показників пацієнта: інвазивного артеріального тиску, електрокардіограми та периферичної сатурації кисню.

Сформовано загальну групу для вивчення впливу тривалості гострої ішемії на відновлення кровотоку за шкалою TIMI, у якій продемонстровано математично обґрунтовану та статистично доведену обернену залежність: чим пізніше з моменту появи ознак гострого коронарного синдрому проведено первинне ПКВ, тим нижча ймовірність досягнення високих градацій кровотоку за шкалою TIMI. Це твердження засвідчує високу практичну значущість отриманих результатів. Пошкоджувальну дію ішемії доведено математичними моделями, а саме продемонстровано, в яких часових проміжках вдавалося досягти конкретного бала кровотоку TIMI. Результати медіанного аналізу для TIMI 0 становлять 18 годин (год), TIMI 1 — 13,5 год, TIMI 2 — 9 год, TIMI 3 — 9 год. Результати для TIMI 3 подібні до TIMI 2. Медіана також становить 9 годин, і варіабельність низька (від 6 до 12 годин), що вказує на стабільний і своєчасний час до втручання. Чим довше триває період гострої ішемії, тим вище ризик кардіогенного шоку (слабка позитивна кореляція — 0,223). Пацієнти із цукровим діабетом частіше мали довшу тривалість ішемії (слабка позитивна кореляція — 0,245). Більш вікові пацієнти мають більшу вірогідність багатосудинного ураження (слабка позитивна кореляція — 0,190). Тромбоаспірація асоціювалася з гіршими показниками TIMI (слабка негативна кореляція — 0,176). Пацієнти з тривалим періодом ішемії частіше мали субоклюзію ІЗА, ніж її повну оклюзію (слабка позитивна кореляція — 0,233). При предилатації як однієї з методик ЧКВ, градація відновлення TIMI нижче (слабка негативна кореляція — -0,215). Окремо проведено порівняльний аналіз ефективності реваскуляризації між групами 24–48 годин (13 пацієнтів), та більше ніж 48 годин (9 пацієнтів). У групі пацієнтів, прооперованих пізніше ніж 48 годин від початку гострої ішемії, жодного разу не було досягнуто TIMI 3, а у групі 24–48 годин цього результату вдалося досягти у 30,77%. Це лише тенденція до покращення результатів, адже різниця не є статистично значущою за критерієм Фішера ($p = 0,115$). Проте

напрям ефекту очевидний — пізніше втручання асоціюється з гіршим відновленням коронарного кровотоку. Наступним кроком було дослідити можливості покращення ендоваскулярного втручання при феномені no-reflow (тобто для пацієнтів групи TIMI 0/1). Запропонована методика передбачає інтракоронарне введення глюкокортикоїдів. На підставі отриманих даних частота успіху в групі інтракоронарного введення глюкокортикоїдів щодо досягнення оптимального кровотоку TIMI >0/1 та MBG становила 76,9%, тоді як у групі без введення глюкокортикоїдів лише 12,5% пацієнтів досягли відновлення кровотоку TIMI >1. Після формування вибірки пацієнтів із кардіогенним шоком та її аналізу було отримано такі дані: за період 2022–2025 рр. було відібрано 50 осіб із кардіогенним шоком на тлі гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST; показник летальності склав 40%. Більшість пацієнтів були старшої вікової групи: медіана становила 68,5 року, середнє значення — 69,3. Тривалість ішемії в цій групі становила в середньому 699,18 ± 865,12 хв при медіані 360 хв (6 годин) (IQR 180–720), із широким діапазоном від 60 до 2880 хв. Систолічний тиск мав медіану 90 мм рт. ст. (IQR 80–90) при середньому 83,10 ± 12,53 мм рт. ст., діастолічний тиск — медіану 60 мм рт. ст. (IQR 50–60), а середній артеріальний тиск мав медіану 70 мм рт. ст. (IQR 60–70). Середній показник ФВ склав 36,45%, медіану — 35,50%. Виявлено, що чим нижча фракція викиду при кардіогенному шоці під час госпіталізації, тим вища смертність. При цьому високий рівень тропоніну не асоціювався зі збільшеним ризиком смертності на відміну від лактату, рівень якого продемонстрував чітку асоціацію з летальним наслідком. Чим більше рівень лактату, тим вища смертність. Тривалість перебування пацієнтів у ПІТ та тривалість застосування вазопресорних агентів також не корелювали зі збільшеними ризиками смертності.

Результати дослідження включено в практичну роботу ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України» та ДУ «Національний науковий центр

серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України».

Ключові слова: тривалість ішемії, ішемічно-реперфузійне пошкодження, no-reflow, кардіогенний шок, метилпреднізолон.

SUMMARY

Shpak S. S. Improving the effectiveness of reperfusion strategies and intracoronary therapy in patients with acute coronary syndrome with ST-Segment elevation. — qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 Medicine. The study was conducted at the State Institution "National Scientific Center 'M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine' of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, 2026.

The dissertation is to be defended at the State Institution "National Scientific Center 'M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine' of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, 2026.

The dissertation addresses current issues in contemporary cardiology, including an analysis of the effectiveness of reperfusion strategies in acute myocardial infarction, approaches to improving these strategies, and the problems of cardiogenic shock and the no-reflow phenomenon. Specific risk factors for failure to restore coronary blood flow during the procedure were identified, and an intracoronary pharmacotherapy approach was proposed for cases in which optimal reperfusion was not achieved.

The relevance of the study is determined by the high mortality associated with myocardial infarction, particularly when complicated by cardiogenic shock. The consequences of unsuccessful revascularization in critically ill patients include severe heart failure, left ventricular aneurysm formation, and life-threatening arrhythmias. The prognosis is particularly unfavorable in patients with myocardial ischemia–reperfusion injury and hemorrhagic transformation of the infarction with myocardial edema.

The scientific novelty of the study lies in establishing a cohort of patients hospitalized after different durations of acute myocardial ischemia and evaluating the effect of ischemia duration on the outcome of revascularization. The study also introduced an original approach to the treatment of no-reflow and established a registry of patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. An important contribution was made to the characterization of the time course of myocardial infarction, particularly beyond 24 hours from the onset of the clinical manifestations of acute myocardial ischemia. Anamnestic, clinical, and intraprocedural parameters were compared with the likelihood of successful restoration of epicardial coronary flow, and the corresponding statistical correlations were presented. The most important statistically significant determinants of successful percutaneous coronary intervention were demonstrated. An original approach to the management of the no-reflow phenomenon, involving intracoronary administration of glucocorticoids, was developed. According to the literature search conducted by the author, no analogous publications were identified in the reviewed medical resources, including PubMed and the Cochrane Library. A registry of patients with cardiogenic shock was created. Collectively, these findings may help predict the effectiveness of revascularization and guide the response when primary percutaneous coronary intervention (PCI) is unsuccessful.

The theoretical framework of the dissertation contributes to understanding the pathogenesis of ischemia–reperfusion injury and the angiographic manifestations of different grades of flow in the infarct-related artery (IRA). An extensive scientific review of the pathogenesis of myocardial infarction, the effects of revascularization, and the clinical features of cardiogenic shock was conducted. The pathogenesis of ischemia–reperfusion injury was examined separately, and the evidence concerning management of the no-reflow phenomenon was systematically reviewed.

The practical significance of the study extends to all levels of the healthcare system involved in the care of patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation.

An important component of the study is the establishment of a cardiogenic shock registry, which will be continued. This tool will facilitate assessment of real-world clinical practice and the effectiveness of medical care. The registry enables risk factors to be identified and corresponding prognostic assessments to be developed.

The conclusions regarding the importance of timely specialized care and reperfusion are relevant to emergency physicians, cardiologists, anesthesiologists and critical care physicians, and interventional cardiologists.

The study design was approved by the ethics committee.

All patients included in the study received highly qualified care in accordance with current international standards, clinical guidelines approved by the Ministry of Health of Ukraine, and adopted local protocols. In-hospital pathways for patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) were designed to minimize delays to revascularization.

Clinical research methods included comprehensive medical history taking; physical examination comprising palpation, percussion, and auscultation; assessment of hemodynamic parameters; and appropriate stratification according to the SCAI Shock Stage Classification. Contemporary instrumental diagnostic methods were used, including 12-lead electrocardiography (ECG), transthoracic echocardiography, Doppler ultrasonography, invasive hemodynamic assessment, and selective coronary angiography. Statistical analysis included median analysis, box-and-whisker plots, the interquartile range, the Kruskal–Wallis test, pairwise comparison of medians using the Mann–Whitney test, pairwise comparison of variances using Levene’s test, the Pearson correlation coefficient, p values and tests of correlation significance, the Student t distribution, the significance threshold (α), pairwise deletion, odds ratios, success rates, absolute risk reduction, number needed to treat, and univariable analysis.

Interventional coronary revascularization techniques included preconditioning and postconditioning, direct stenting, thrombus aspiration, bifurcation stenting techniques, and mechanical circulatory support with an intra-

aortic balloon pump. Intraprocedural monitoring included invasive arterial blood pressure measurement, ECG, and oxygen saturation.

The overall cohort assembled to evaluate the effect of acute ischemia duration on restoration of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow demonstrated a statistically supported association: the later primary PCI was performed after the onset of acute coronary syndrome, the lower the probability of achieving a high TIMI flow grade. This finding underscores the practical significance of the results. Statistical modeling quantified the adverse effect of ischemia by demonstrating the time intervals within which specific TIMI flow grades were achieved. The median ischemia duration was 18 hours for TIMI 0, 13.5 hours for TIMI 1, 9 hours for TIMI 2, and 9 hours for TIMI 3. The results for TIMI 3 were similar to those for TIMI 2. The median was likewise 9 hours, with low variability from 6 to 12 hours, indicating a consistent and timely interval to intervention.

A longer period of acute ischemia was associated with a higher risk of cardiogenic shock (weak positive correlation, $r = 0.223$). Patients with diabetes mellitus more frequently had a longer duration of ischemia (weak positive correlation, $r = 0.245$). Older age was associated with a higher probability of multivessel coronary artery disease (weak positive correlation, $r = 0.190$). Thrombus aspiration was associated with lower TIMI flow grades (weak negative correlation, $r = -0.176$). Patients with a prolonged ischemic period more frequently had subtotal rather than total occlusion of the IRA (weak positive correlation, $r = 0.233$). Predilatation as a PCI technique was associated with a lower TIMI flow grade after the procedure (weak negative correlation, $r = -0.215$).

Revascularization efficacy was compared between the 24–48-hour group (13 patients) and the >48-hour group (9 patients). TIMI 3 flow was not achieved after >48 hours but was achieved in 30.77% of patients treated at 24–48 hours. This was only a trend, as the between-group difference was not statistically significant by Fisher's exact test ($p = 0.115$); nevertheless, later intervention was associated with poorer coronary flow restoration.

The next step was to investigate approaches to improving endovascular intervention in the presence of no-reflow, that is, among patients with TIMI 0/1 flow. The proposed method involves intracoronary administration of glucocorticoids. Based on the data obtained, the success rate for achieving TIMI flow and myocardial blush grade (MBG) above grades 0/1 in the intracoronary glucocorticoid group was 76.9%. By comparison, only 12.5% of patients in the group that did not receive glucocorticoids achieved restoration of TIMI flow to >1.

Analysis of patients with cardiogenic shock yielded the following findings: during 2022–2025, 50 patients with cardiogenic shock complicating acute ST-segment elevation myocardial infarction were included, and mortality was 40%. Most patients were older, with a median age of 68.5 years and a mean age of 69.3 years. The mean duration of ischemia in this group was 699.18 ± 865.12 minutes, with a median of 360 minutes (6 hours), an interquartile range of 180–720 minutes, and a wide overall range of 60–2880 minutes. Median systolic blood pressure was 90 mmHg (interquartile range, 80–90 mmHg), with a mean of 83.10 ± 12.53 mmHg. Median diastolic blood pressure was 60 mmHg (interquartile range, 50–60 mmHg), and median mean arterial pressure was 70 mmHg (interquartile range, 60–70 mmHg). Mean left ventricular ejection fraction was 36.45%, and the median was 35.50%. In cardiogenic shock, a lower ejection fraction at admission was associated with higher mortality. A high troponin level was not associated with an increased risk of death, whereas the lactate level showed a clear association with mortality: higher lactate levels were associated with higher mortality. Neither the duration of intensive care unit stay nor the duration of vasopressor therapy correlated with an increased risk of death.

The study results have been implemented in clinical practice at the State Institution “National Scientific Center ‘M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine’ of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” and the State Institution “Amosov National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.”

Keywords: duration of ischemia, ischemia–reperfusion injury, no-reflow phenomenon, cardiogenic shock, methylprednisolone.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань:

1. Шпак, С. С., Сало, С. В., Соколов, М. Ю., Шумаков, В. О., & Парубець, Д. С. (2026). Реваскуляризація STEMI пацієнтів в підгостру стадію інфаркту міокарда та стратегія фармако-інвазивного подолання феномену no-reflow. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *34*(3), 11–17. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2026.34(3).11-17. *(Особистий внесок здобувача – написання основного тексту, збір даних, аналіз та інтерпретація фактичних даних, формування висновків, підготовка публікації до друку)* ***Scopus***

2. Сало, С. В., Шпак, С. С., & Шумаков, В. О. (2023). Вплив тривалості гострої ішемії міокарда на результати реперфузійних заходів у пацієнтів зі STEMI. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *31*(4), 114–120. https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(04)/SSh065-114120. *(Особистий внесок здобувача – написання основного тексту, збір даних, аналіз та інтерпретація фактичних даних, підготовка публікації до друку)* ***Scopus***

3. Шпак, С. С., Сало, С. В., Шумаков, В. О., & Кирилюк, А. О. (2025). Детермінанти реваскуляризаційного успіху STEMI пацієнтів. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *33*(3), 37–41. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(3).37-41. *(Особистий внесок здобувача – написання основного тексту, збір даних, аналіз та інтерпретація фактичних даних, формування висновків, підготовка публікації до друку)* ***Scopus***

4. Шпак, С. С., Сало, С. В., Левчишина, О. В., Антимис-Остапчук, О. І., & Мірзоєв, С. Ф. (2026). Формування регістру та аналіз результатів лікування пацієнтів з кардіогенним шоком. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *34*(1), 10–18. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2026.34(1).10-18. *(Особистий внесок здобувача – написання основного тексту, збір даних,*

аналіз та інтерпретація фактичних даних, формування висновків, підготовка публікації до друку) ***Scopus***

5. Соколов, М. Ю., Сало, С. В., Шумаков, В. О., & Шпак, С. С. (2025). Ефективність застосування глюкокортикоїдів при no-reflow феномені у STEMI пацієнтів. Український журнал серцево-судинної хірургії, 33(1), 54–59. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(1).54-59. *(Особистий внесок здобувача – написання основного тексту, збір даних, аналіз та інтерпретація фактичних даних, формування висновків, підготовка публікації до друку)* ***Scopus***

6. Сало, С. В., Гаврилишин, А. Ю., Левчишина, О. В., & Шпак, С. С. (2022). Застосування дистального трансрадіального доступу для реканалізації хронічних оклюзій променевої артерії. Український журнал серцево-судинної хірургії, *30*(2), 67–71. https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(02)/SG024-6771. *(Особистий внесок здобувача – написання основного тексту, збір даних, підготовка публікації до друку)* ***Scopus***

7. Сало, С.В., Шпак, С.С., Мірзоєв, С.Ф., Аббасова, Х.А., Ковтун, С.С. (2026). Багатоетапне лікування вагітної з клапанною патологією та тромбозом стовбура лівої коронарної артерії. *Український кардіологічний журнал*, *33*(3), 57-63. https://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.3.5763. *(Особистий внесок здобувача – аналіз та інтерпретація фактичних даних, формування висновків)* ***Scopus***

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ…… 16

ВСТУП…… 18

РОЗДІЛ 1. ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНЕ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)…….. 26

1.1 Терміни реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда…… 26

1.2 Патогенез феномену no-reflow…… 28

1.3 Патофізіологічне обґрунтування застосування глюкокортикоїдів в лікуванні набряку міокарда…… 34

Висновки до Розділу 1…… 38

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ …….. 39

2.1 Загальна характеристика дослідження…… 39

2.2 Загальна характеристика учасників дослідження …… 42

2.3 Методи дослідження ……... 45

Висновки до Розділу 2…… 54

РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА НА РЕЗУЛЬТАТИ РЕПЕРФУЗІЙНИХ ЗАХОДІВ ПАЦІЄНТІВ ІЗ STEMI…….. 55

3.1 Загальна характеристика тривалості ішемії……... 55

3.2 Наскрізний аналіз клінічного профілю пацієнтів залежно від ступеня відновлення коронарного кровотоку за шкалою TIMI після стентування……. 58

3.3 Статистичний аналіз груп TIMI 0 – TIMI 3…… 64

3.4 Реваскуляризація пацієнтів із STEMI в підгостру стадію інфаркту міокарда. Особливості проведення реперфузійних заходів у пацієнтів з тривалим періодом гострої ішемії (>24 годин)…… 69

Висновки до Розділу 3…… 73

РОЗДІЛ 4. Визначення детермінантів успішності реваскуляризації пацієнтів із STEMI…… 76
Висновки до Розділу 4…… 85
РОЗДІЛ 5. Реваскуляризація міокарда у пацієнтів із STEMI в підгострy стадію інфаркту міокарда та стратегія фармако-інвазивного подолання феномену no-reflow…….. 87
5.1 Застосування методики інтракоронарного введення глюкокортикоїдів…… 87
5.2 Детальний опис значущих кореляцій для груп «Інтракоронарне введення глюкокортикоїдів» та «Контрольна група»……. 97
5.3 Критерії ефективності гормональної терапії ……. 100
Висновки до Розділу 5…… 108
РОЗДІЛ 6. Аналіз клінічних характеристик і результатів лікування пацієнтів із кардіогенним шоком…… 110
6.1 Особливості перебігу кардіогенного шоку у пацієнтів із STEMI…. 111
6.2 Маршрутизація пацієнтів. Судинний доступ……. 127
6.3 Інтервенційні методики в когорті пацієнтів із кардіогенним шоком 131
6.4 Ангіографічний аналіз інфаркт-залежних артерій…… 134
6.5 Інотропна підтримка……. 137
Висновки до Розділу 6…… 149
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 151
ВИСНОВКИ…….. 161
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ …….. 163
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……. 165
ДОДАТОК А Акти впровадження…….. 179
ДОДАТОК Б Список публікацій здобувача за темою дисертації …… 182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВАБК	—	Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація
ГКК	—	Глюкокортикоїди
ГКС	—	Гострий коронарний синдром
ГПМК	—	Гостре порушення мозкового кровообігу
ДТР	—	Дистальний трансрадіальний доступ
ЕМД	—	Екстрена медична допомога
ІЗА	—	Інфаркт-залежна артерія
ІМТ	—	Індекс маси тіла
ІРП	—	Ішемічно-реперфузійне пошкодження
КАГ	—	Коронароангіографія
КШ	—	Кардіогенний шок
ЛКА	—	Ліва коронарна артерія
ЛШ	—	Лівий шлуночок
МПК	—	Механічна підтримка кровообігу
НМС	—	Непрямий масаж серця
ОГ	—	Огинаюча гілка
Од.	—	Одиниць
ОМТ	—	Оптимальна медикаментозна терапія
ОС	—	Основний стовбур
ПІТ	—	Палата інтенсивної терапії
ПКА	—	Права коронарна артерія
ПКВ	—	Перкутанне коронарне втручання
пПКВ	—	Первинне перкутанне коронарне втручання
ПМШГ	—	Передня міжшлуночкова гілка
САТ	—	Систолічний артеріальний тиск
САТ	—	Середній артеріальний тиск
СЛР	—	Серцево-легенева реанімація

СН	—	Серцева недостатність
ЦВТ	—	Центральний венозний тиск
ЧКВ	—	Черезшкірне коронарне втручання

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними Національного реєстру ЧКВ [1], у 2022 році було проведено 16 847 первинних перкутанних втручань (пПКВ). Цей прогрес став можливим завдяки формуванню з 2011 року потужної мережі катетеризаційних лабораторій, що активно функціонують, та підвищенню рівня обізнаності населення щодо симптомів гострого інфаркту міокарда. У лікуванні гострого коронарного синдрому (ГКС) основне завдання полягає у механічному відкритті інфаркт-залежних артерій (ІЗА), саме тому своєчасна реперфузія дозволила значно знизити госпітальну летальність при інфаркті, але все одно показник коливається в межах 5–10%. Рання реперфузія сприяє збереженню міокарда. Відомо, що кожні 30 хвилин відтермінування втручання збільшує інфарктну ділянку на 30%, а ризик смертності підвищується у 7,5% в перший рік після інфаркту. В цьому контексті зазначимо, що на кожні 5% збільшення ділянки некрозу, госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН) збільшується на 20%, а смертність від усіх причин — на 5%. Летальність ще більше зростає, коли інфаркт міокарда ускладнюється розвитком кардіогенного шоку, і сягає 50%. При цьому, за даними Європейського конгресу кардіологів 2025 р., лише 5% пацієнтів потребують механічної підтримки кровообігу (МПК) через їх сумнівну ефективність та високу частоту ускладнень. Таким чином, згідно з вітчизняним реєстром, відсоток пацієнтів, яким було виконано пПКВ в межах 12 годин від початку інфаркту, складав 85%. Серед них пацієнти із симптомами < 2 годин ішемії складають лише 15% (2015–2018 рр.). Частка пацієнтів, госпіталізованих упродовж 2–4 годин від початку інфаркту, стабільно із року в рік складає 30–32%; упродовж 4–6 годин — 25%. Щодо летальності, то в групі пПКВ загалом по Україні цей показник складає 4,7%. Загальна летальність пацієнтів з гострим інфарктом (як STEMI, так і NonSTEMI) дорівнює 12,3%. Зауважимо, що до реєстру внесено пацієнтів із часовим інтервалом 12 годин ішемії, що, безсумнівно, є ІА класом показів до

реваскуляризації. Проте в клінічній практиці ми бачимо велику кількість пацієнтів, госпіталізованих з довшим періодом гострої ішемії. Тобто постає питання тактики щодо пацієнтів часового інтервалу >24–48 год тривалості інфаркту. Давність інфаркту обумовлює більшу площу некротизованих кардіоміоцитів і формування набряку міокарда, що асоціюється з підвищеним ризиком кардіогенного шоку.

Окрім цього, існує ймовірність виникнення ішемічно-реперфузійного пошкодження, яке ангіографічно виглядає як феномен no-reflow. За даними літератури, а саме досліджень EUROMAX, PLATO, BRAVE-3, APEX-AMI, INFUSE-AMI, AIDA STEMI, HORIZONS-AMI, POST, PAMI, no-reflow виникає у 4–15% випадків ЧКВ. Оптимальний внутрішньокоронарний менеджмент даного ускладнення досі продовжує вивчатися. Пропонуються нові методи впливу, наприклад, з'являються нові роботи з пошуку найбільш ефективного фармакологічного препарату ніж традиційний верапаміл. В широко обговорюваній роботі Simoni та співавт. *Role of Intracoronary Adrenaline in the Treatment of No-Reflow Phenomenon in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention* [84] вивчається вплив адреналіну на відновлення кровотоку. Це говорить про те, що попри існування більше ніж 50 клінічних досліджень починаючи з 2006 року, тема no-reflow є актуальною та важливою в науковій спільноті.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною тематичних напрямів ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України»: «Вивчити чинники, що впливають на ефективність реабілітаційних заходів у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями в умовах воєнного часу». Номер державної реєстрації: 0123U103472. Термін виконання НДР: січень 2024 року – грудень 2026 року. Термін виконання — 2022–2026 рр.

Дисертант брав безпосередню участь у роботі як виконавець.

Мета дослідження: покращити результати лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST шляхом вдосконалення реперфузійних заходів та відповідної внутрішньокоронарної фармакотерапії.

Завдання дослідження, обумовлені поставленою метою, передбачали:

1. Оцінити вплив тривалості періоду гострої ішемії міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST на безпосередні результати реваскуляризації інфаркт-залежної артерії.
2. Визначити детермінанти успішності черезшкірного коронарного втручання у пацієнтів із STEMI.
3. Вивчити ефективність внутрішньокоронарного введення глюкокортикоїдів при феномені no-reflow.
4. Сформувати реєстр пацієнтів із кардіогенним шоком.
5. Провести аналіз клінічних характеристик і результатів лікування пацієнтів із кардіогенним шоком

Об'єкт дослідження: реперфузійні заходи та внутрішньокоронарна фармакотерапія у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (або його еквівалентів) на електрокардіограмі.

Предмет дослідження: ступінь відновлення ангіографічного кровоплину інфаркт-залежної артерії.

Методи дослідження. У процесі дослідження були використані загальноклінічні методи, лабораторні (визначення рівнів тропоніну, лактату) та інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, селективна коронароангіографія) методи дослідження.

Під час підготовки й проведення дисертаційного дослідження використано такі джерела інформації:

• Дані клінічного та інструментального методів дослідження 210 залучених пацієнтів, госпіталізованих у період 2022–2026 років з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.

• Дані, отримані в процесі закордонного стажування в профільному відділенні за тематикою дисертації.

• Сучасні методичні рекомендації, клінічні настанови, огляди літератури провідних європейських країн та США, які присвячені гострому коронарному синдрому та менеджменту no-reflow, з акцентом на терміни реваскуляризації, ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда, no-reflow, кардіогенний шок.

• Матеріали конференцій фахових асоціацій, конгресів кардіологів, вітчизняних форумів, з обговоренням останніх стратегій щодо ведення пацієнтів з інфарктом міокарда. Безпосередня участь в цих заходах дозволила вибірково обирати необхідну тематику та обмінюватись думками з лідерами галузей.

• Дані реєстру перкутанних коронарних втручань України, які дозволили оцінити поширеність та особливості надання допомоги при STEMI.

• Для формування пошукових запитів і попереднього виявлення потенційно релевантних публікацій використовували генеративний інструмент штучного інтелекту ChatGPT (OpenAI). Остаточний відбір джерел, перевірку бібліографічних даних та оцінювання наукової достовірності виконано автором за первинними публікаціями й офіційними рекомендаціями, представленими в бібліографічних базах даних. Результати, отримані за допомогою ChatGPT, не використовувалися як самостійне джерело наукових доказів.

• Пошук наукової літератури здійснювали в базах PubMed/MEDLINE, Scopus і Web of Science.

Наукова новизна одержаних результатів. Дослідження впливу тривалості гострої ішемії має важливе клінічне значення та формує комплексне розуміння патогенезу гострого інфаркту міокарда. Знайдено статистично значущі кореляційні зв’язки між вхідними даними пацієнтів та

ступенем відновлення коронарного кровотоку. Великий науковий інтерес мають дані порівняльного аналізу реваскуляризації у групах ішемії >24 годин тривалості, адже подібних робіт у світі дуже мало і питання доцільності ЧКВ в таких випадках досі дискутується через ризик виникнення феномену no-reflow. Сучасне фармакологічне лікування цього ускладнення зазвичай включає введення вазодилататорів (верапаміл, аденозин, нітрогліцерин). Часто такі підходи є неефективними і обмеженими у застосуванні через низьку ФВ та гіпотонію. Досліджуваний нами препарат із групи глюкокортикоїдів є унікальною пропозицією без аналогічних публікацій у медичній літературі.

Отже, в процесі дисертаційної роботи отримано серію важливих наукових результатів, а саме:

1. Доповнено наукові дані щодо ступеня відновлення коронарного кровоплину у пацієнтів із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST у різні терміни проведення реваскуляризації від часу початку гострої ішемії.

2. Встановлено статистично значущі кореляційні зв’язки клінічних параметрів та інтраопераційних методик зі ступенем відновлення коронарного кровоплину.

3. Доповнено наукові дані щодо результатів реваскуляризації пацієнтів із STEMI з терміном ішемії > 24 годин.

4. Вперше вивчена ефективність внутрішньокоронарного введення глюкокортикоїдів при феномені no-reflow

5. Започатковано ведення реєстру пацієнтів із кардіогенним шоком, за аналізом якого отримано дані щодо якості лікування та ефективності застосованих інтервенційних методик.

Теоретичне значення полягає у розумінні впливу часових відмінностей тривалості гострої ішемії (за даними ангіографічного дослідження) на відновлення епікардіального кровоплину та міокардіальної перфузії. У роботі досліджено та проаналізовано терміни реваскуляризації міокарда. Комплексно розкрито аспекти патогенезу ішемічно-реперфузійного пошкодження. Окремо

висвітлено патогенетичну дію глюкокортикоїдів (метилпреднізолону) при набряку міокарда.

Практичне значення отриманих результатів полягає у формуванні системного підходу до забезпечення ранньої госпіталізації пацієнтів із STEMI. Чим раніше від початку симптомів гострого інфаркту пацієнт звернеться за медичною допомогою, тим вища ймовірність успішного відновлення кровотоку. Важливе практичне значення також мають отримані нами кореляційні висновки вхідних даних пацієнтів з інтервенційними методиками, що в майбутньому дозволить попередньо підготувати відповідний операційний інструментарій і бути готовим до появи можливих ускладнень. Ознайомлення з висновками цієї роботи має пряме практичне застосування, адже робота стосується складної категорії пацієнтів із кардіогенним шоком та підгострою стадією інфаркту. Щодо інтракоронарного введення глюкокортикоїдів, то ще на момент публікації методики такий підхід був імплементований в деяких інтервенційних центрах України.

Впровадження результатів дослідження відбувалося на всіх етапах його виконання в наступних центрах: ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України», ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України», КНП «10 МКЛ» міста Одеси.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота базується на самостійних дослідженнях автора. Розроблено мету, задачі та методи дослідження. Повністю проведено пошук наукових джерел, оформлення відповідної документації та комунікації з пацієнтами. Матеріал, представлений у роботі, належить до власних спостережень. Самостійно створено базу даних та проведено статистичну обробку; здійснено відбір пацієнтів та формування груп; особисто розроблено дизайн дослідження. Як інтервенційний кардіолог автор безпосередньо виконував усі інтервенційні

процедури, які увійшли до задач роботи (120 первинних ПКВ). Брав активну участь у представленні результатів на профільних конференціях, особисто взаємодіяв із провідними європейськими колегами щодо результатів роботи. Здобувач самостійно склав та оформив текст дисертаційного дослідження. Брав активну участь у поширенні отриманих даних серед лікарів різних спеціальностей. В публікаціях, що підготовлені у співавторстві, автору належить основна робота, матеріал, формування тексту та увесь творчий здобуток.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на наступних наукових заходах: Конференції молодих вчених ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України» «Сучасні тенденції та новітні технології в медицині», м. Київ, 2024 р.; Стражесківські читання 2024–2026 рр.; Національний конгрес кардіологів 2023–2026 рр.; Конференція молодих вчених ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України» «Менеджмент ускладнень в інтервенційній кардіології», 2025 рік; Конференція українського товариства з атеросклерозу, Київ 2025 р.; Майстер-клас з ускладнень в інтервенційній кардіології, м. Алмати, Казахстан, 2024 р.; Семінар PCR, м. Варшава, Польща, 2023 р.; Семінари VFN, м. Прага, Чехія, 2025 р.; Семінари університетських лікарень м. Сеул, Республіка Корея, 2026 р.; Стажування ІКЕМ, м. Прага, Чехія, 2026 (обговорення роботи).

Публікації результатів дослідження. Основні результати дослідження викладено в 7 наукометричних виданнях, індексованих у базі Scopus.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 185 аркушах машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури і 5 основних розділів. До складу роботи входить 44 таблиці та 26 рисунків. Список використаних джерел містить 101 посилання, з них 100 — латиницею. Додатки містять акти впровадження, список публікацій та відомості про апробацію результатів.

Примітка: Від початку повномасштабної війни ми фіксуємо, що пацієнти відкладають звернення до лікувальних закладів через загрозу обстрілів та безпекові ризики. Унаслідок цього госпіталізація відбувається вже на пізніх стадіях інфаркту. Досвід лікування таких пацієнтів в Україні є одним із наймасштабніших в Європі.

РОЗДІЛ 1
ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНЕ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Терміни реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда

Визнано, що в лікуванні інфаркту міокарда основним завданням, яке дозволило зменшити смертність, є проведення ЧКВ. Саме механічна реперфузія продемонструвала найбільшу ефективність порівняно з фармакологічними методами (фібринолізисом) [44].

За даними Українського реєстру коронарних втручань [1], за період 2010–2022 років первинне ЧКВ було виконано в межах 12-годинного часового вікна у 85% пацієнтів, із них приблизно 15% отримали втручання в межах «золотого» двогодинного вікна. Частка випадків у термін понад 12 годин також склала 15%, що є дуже високим показником з огляду на загальну кількість ЧКВ при STEMI — 16 847 лише у 2022 році, тобто більше ніж 2500 пацієнтів.

Таким чином, на сьогодні постає дуже актуальне питання щодо ЧКВ в терміни втручань понад 12 годин. Згідно з європейськими рекомендаціями, значення рутинної стратегії ЧКВ у пацієнтів, які звертаються пізніше ніж через 12 годин після появи симптомів, менш встановлено. Про це активно писали автори Schomig A. et al. [80].

Новітні клінічні рекомендації щодо ведення пацієнтів із STEMI [13] в частині термінів реваскуляризації ґрунтуються на висновках двох клінічних досліджень, які проводилися ще на початку 2000-х років. Так, сучасна парадигма інтервенційної кардіології в реперфузії інфарктів базується на концепції щонайшвидшого відкриття артерії, рекомендуючи рутинне проведення первинного ЧКВ у перші 12–24 години від початку ангінозного нападу. Проте в клінічній практиці, особливо в умовах воєнного стану в Україні, ми спостерігаємо суттєвий приріст кількості випадків «пізньої» госпіталізації пацієнтів з інфарктом (через 24, 48 годин від початку больового

синдрому), що зумовлено психосоціальними факторами, страхом війни та логістичними перешкодами. Дані, на які спираються сучасні рекомендації, це традиційні фундаментальні дослідження BRAVE (2005) [67] та OAT (Occluded Artery Trial) [52]. Їх основне твердження, що рутинна реваскуляризація оклюзованої ІЗА у стабільних та асимптомних пацієнтів у терміни >12–24 годин не має суттєвих переваг перед оптимальною медикаментозною терапією (ОМТ) щодо зниження смертності при інфаркті міокарда. Проте ретельний аналіз дизайну цих досліджень виявляє деякі обмеження: з них систематично виключалися пацієнти із кардіогенним шоком, критичним ураженням стовбура лівої коронарної артерії, багатосудинним ураженням та персистуючим болем у спокої. Таким чином, найбільш важка та дискутабельна категорія пацієнтів залишилася поза межами аналізу. Зауважимо, що наведені дослідження були опубліковані всього лише до 10 років з моменту початку стентування при гострому інфаркті взагалі. А на сьогодні пройшло вже понад 20 років і за цей час змінився як інтервенційний інструментарій, так і покращилася медикаментозна терапія. Тому питання термінів може переосмислитися. Частково це було вже підтверджено даними Французького реєстру (після 2020 р.) [70]. В ньому було продемонстровано значне зниження одномісячної (2,1% проти 7,2%) та віддаленої смертності при стратегії ЧКВ у терміни 12–48 годин у порівнянні з ОМТ. Дослідження Schoming et al. [80] проводилося також у терміни 12-48 годин та продемонструвало, що ЧКВ зменшує інфарктну зону, проте без значного впливу на виживаність пацієнтів. Останні редакції клінічних настанов ACC/AHA [71] та ESC підтверджують: за наявності ішемії, що триває, аритмій або кардіогенного шоку (КШ) PCI показане незалежно від часу маніфестації інфаркту.

Відомо, що найбільшою проблемою пізньої реваскуляризації є синдром no-reflow [15], при якому екстравазальний набряк міокарда унеможливлює повноцінне функціонування мікроциркуляції. Це і є проявом ішемічно-реперфузійного пошкодження, яке ангіографічно проявляється як феномен no-reflow. Традиційно застосований в катетеризаційних лабораторіях України

верапаміл часто є як не ефективним, так і обмеженим у застосуванні пацієнтам з низькою фракцією викиду та гіпотонією. Ідея застосування в цьому контексті вазодилататорів полягає у боротьбі з емболізаційним компонентом no-reflow [66] який, на нашу думку, є опосередкованим. Головною ж рушійною силою є набряк кардіоміоцитів, ендотеліоцитів та інтерстицію. За таких умов локальне інтракоронарне введення глюкокортикоїдів безпосередньо в дистальне русло ІЗА за допомогою мікрокатетера під час PCI, на нашу думку, є патофізіологічно обґрунтованим кроком для швидкої стабілізації мембран капілярів, запобігання прогресуванню набряку та купування локального запального каскаду [101].

Патогенетично реваскуляризація на пізніх стадіях інфаркту має сприяти запобіганню подальшому розширенню зони некрозу, а отже, зменшенню вірогідності розвитку тяжкої СН та аневризми лівого шлуночка, покращенню загоєння та пришвидшенню формування рубця, а також відновленню гібернованого міокарда. Окрім того, має підвищити електричну стабільність міокарда, що знизить ризики життєзагрозливих аритмій. Також важливо: якщо це багатосудинне ураження і відкрита оклюзована артерія формувала систему колатералей іншої хронічної оклюзії, не буде подвійного страждання міокарда у зоні свіжого інфаркту та хронічної оклюзії.

Прогресування інфаркту, його давність, об’єм — все це призводить до формування набряку міокарда та збільшення інфарктної ділянки [47]. І в деяких пацієнтів, реперфузія може парадоксально погіршити результат, ніж якби реваскуляризація не проводилася зовсім. Саме тому введено термін ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда, який ангіографічно проявляється як феномен невідновленого кровотоку або no-reflow.

1.2 Патогенез феномену no-reflow

Реваскуляризація не завжди означає реперфузію [30]. Незважаючи на те, що механічне відновлення кровотоку в ішемізовану ділянку нині є головною метою лікування інфаркту міокарда, воно може парадоксально погіршити

епікардіальний кровотік. До такого патофізіологічного прояву належить формування ішемічно-реперфузійного пошкодження, основним компонентом якого є набряк міокарда, пов'язаний з прогресуванням тривалості інфарктного процесу. Компонентами ІРП також є мікроваскулярна обструкція та інтраміокардіальний крововилив [96]. Ангіографічний феномен no-reflow це і є прояв цього процесу, який по суті відображає стан міокарда за наявності прохідної епікардіальної артерії. Загальноприйняте визначення феномена no-reflow наведено в провідному посібнику з інтервенційної кардіології «Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology» [63]: застій контрастної речовини у дистальних відділах артерії без явної проксимальної обструкції; ангіографічно діагностують як кровотік TIMI 0/1 (за шкалою Thrombolysis in Myocardial Infarction). Епікардіальний кровотік TIMI 2 визначають як slow-flow, TIMI 3 — нормальний кровотік. Частота виникнення цього феномена залежить від виду та об'єкту втручання: 2% — при балонній ангіопластиці, 7% — при ротаційній атеректомії, 12% — під час стентування, 42% — при черезшкірному коронарному втручанні (ЧКВ) на венозних графтах. Загальну схему патогенезу no-reflow зображено на рис. 1.1.



Рисунок 1.1 – Патогенез феномену невідновленого кровообігу *[Розроблено автором]*

Перша згадка про no-reflow належить Sheehan and Davis, які у 1959 році досліджували нирки при синдромі Шихана (післяпологовий гіпопітуїтаризм). В кардіології цей термін належить Krug, який у 1966 році описав інтерстиціальний набряк міокарда та пошкодження капілярів судин. У 1967 році нейрохірург Majno у журналі «The Lancet» описав подібний феномен у судинах головного мозку. Кілька років потому доктор Kloner також описав no-reflow при інфаркті міокарда; автор наголосив на відсутності перфузії в ділянці реваскуляризованого міокарда і класифікував це як мікроваскулярне пошкодження [49, 73].

При секційному дослідженні пацієнтів з феноменом no-reflow макроскопічно визначається інтраміокардіальна кровотеча — це незворотна й найважча форма мікроваскулярного пошкодження [53]. Встановлено, що 80% пацієнтів з мікроваскулярною обструкцією мали інтраміокардіальну кровотечу [23]. Вона є наслідком руйнування капілярів внаслідок втрати міжендотеліальних клітинних з'єднань та екстравазації еритроцитів у періваскулярний простір. Надалі руйнується гемоглобін і залізо вивільняється в міокард. Крім заліза, в цій ділянці були виявлені макрофаги, що свідчить вже і про запальну реакцію, яка персистує в цій зоні [8]. Такий процес уперше було описано на собаках при моделюванні 4-годинної ішемії та 1-годинної реперфузії. Цікаво, що в експериментальних моделях без реперфузії інтраміокардіальну кровотечу реєструють дуже рідко або не виявляють зовсім [6, 8].

Мікроваскулярна обструкція — це зона інфаркту з інфарктною серцевиною. Термін no-reflow часто ототожнюють з мікроваскулярною обструкцією. Це обґрунтовано тим, що основний механізм, який, на думку перших дослідників, пояснював погіршений потік контрасту в артерії, полягав саме в атеротромботичній емболізації, утворенні мікросудинного тромбу та позасудинній компресії [29]. Дійсно, дистальна емболізація як компонент загального патогенезу присутня, адже методики пре- та посткондиціонування та, меншою мірою, пряме стентування спричиняють пролабування

тромботичних мас та їх міграцію в дистальні відділи судини, а також пришвидшують адгезію лейкоцитів до ендотелію мікроциркуляторного русла з формуванням «лейкоцитарних» тромбів. Надалі агрегація цих імунних клітин разом із тромбоцитами може погіршувати коронарний кровотік шляхом блокування епікардіального потоку крові, спричиняючи ендотеліальне пошкодження внаслідок вивільнення прозапальних цитокінів [14]. Майже у половини пацієнтів із гострим коронарним синдромом та елевацією сегмента ST при кровотоку TIMI 3 на МРТ виявляють мікроваскулярну обструкцію. У низці досліджень показано: мікроваскулярна обструкція асоціюється з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, включаючи високий рівень С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-8 та інтерлейкіну-6 [100]. Активовані тромбоцити також відіграють важливу роль, вивільняючи вазоконстриктори серотонін і тромбоксан А2 [32, 76].

Дистальна емболізація відіграє лише обмежену роль у реперфузійному пошкодженні [3, 58]. У низці клінічних випробувань, які були спрямовані на ліквідацію саме внутрішньосудинного компонента обструкції, дослідники не одержали позитивних результатів, це і поставило під сумнів домінуючу модель патогенезу ІРП. Пізніше були опубліковані результати дослідження, де показано, що в експерименті на тваринах лише при ізольованому перетисканні судини також виникає no-reflow, навіть без емболізаційного тромботичного компонента [38]. Отже, якщо усунення емболізаційного компоненту no-reflow не приносило розв’язання проблеми, значить, існують інші, можливо, важливіші компоненти патогенезу.

Механізмами некрозу міокарда при гострій ішемії є пошкодження роботи іонних насосів (через відсутність АТФ внаслідок нестачі кисню), ацидоз та перенавантаження кальцієм (внаслідок порушення натрій-кальцієвого насосу) [79]. Під час міокардіальної ішемії дисфункція Na+/K+-АТФази призводить до екстрацелюлярного накопичення калію, інтрацелюлярного накопичення іонів натрію та хлору, що обумовлює набряк клітини та подальшу деполяризацію клітинної мембрани. Кальцій спричиняє

активацію фосфоліпаз і підвищення утворення реактивних сполук кисню з пошкоджених мітохондрій [46].

Під час реперфузії, коли кисень з'являється і стає можливим утворення АТФ, міофібрили починають скорочуватись надмірно та некоординовано [9]. Реперфузійний ендотелій зазнає пошкоджувальної дії кальцію, що викликає м'язові скорочення. Це ще більше посилює розрив клітинних з'єднань та дисбаланс електролітів [64]. Дисфункція ендотелію призводить до підвищення запальних нейтрофілів, збільшується рівень ендотеліального фактора росту, знижується рівень оксиду азоту [88]. Реперфузія також асоційована з підвищеним формуванням вільних радикалів та активацією кальпаїну, що порушує цитоскелет і сарколему протеїнів [57]. Проаналізувавши розвиток набряку міокарда при гострій ішемії в моделях на свинях, був зроблений висновок, що набряк не є стійким, а акумуляція рідини відбувається спочатку через реперфузійне пошкодження, згодом — завдяки запальній клітинній інфільтрації [93]. Під час реперфузії, коли активується шлях реперфузійного пошкодження, підвищується також рівень матриксних металопротеїназ-2/9, що пошкоджують колаген у базальних мембранах; це також посилює судинну проникність. Ще відомо, що переривання антеградного кровотоку та зміна напруження зсуву спричиняють набряк та апоптоз ендотеліоцитів [35].

Набряк міокарда — це акумуляція серцевої рідини в інтерстиції, кардіоміоцитах, ендотеліоцитах. Набряк під час реперфузії є інтрацелюлярний, а саме кардіоміоцитів та ендотеліоцитів (внаслідок порушення іонних насосів, які потребують енергії), і інтерстиціальний (через підвищення осмолярності шляхом накопичення метаболітів) [27, 37, 95]. Міокардіальний набряк виникає, коли кількість вільної рідини перевищує фільтраційні можливості лімфатичної системи. При гострій ішемії набряк трансмуральний або більше вражає субендокардіальний простір. Ці процеси аналогічні до розвитку гострої ішемії міокарда, коли першими при гіпоксії зазнають пошкодження саме субендокардіальні структури міокарда. Набряк супроводжує ішемію та збільшується поки триває гіпоксія. Під час реперфузії

коронарної артерії, кров, яка поступає знову в ішемізовану ділянку, вимиває вільні радикали та метаболічні продукти, але лише ті, що знаходяться екстрацелюлярно, а не внутрішньоклітинно. Це зумовлює зміну осмотичного градієнта і лише посилює прогресування набряку [24]. Така екстравазальна компресія капілярів мікроциркуляторного русла призводить до того, що адекватний потік крові в дистальні відділи судини неможливий; це є одним із патофізіологічних пояснень no-reflow, тобто обструкція, лише не внутрішньосудинна, а зовнішня (екстравазальна) [20]. Потік контрасту не може подолати спротив, ангіографічно ми бачимо незаповнену судину, кровотік TIMI 0/1.

Щодо методів лікування, варто зупинитись на способі доставки препарату. Прийнятим методом є інтракоронарна фармакотерапія. Такий шлях доставки лікарських засобів не є поширеним, чи прямо зазначеним у інструкції препаратів, але широко використовується в інтервенційній кардіології. Такий спосіб введення ліків дозволяє уникнути певних ланок біологічних фільтрів організму, де діюча речовина в процесі фармакокінетики може змінити свої властивості чи небажано взаємодіяти з іншими лікарськими засобами. Також локальна дія знижує ризики виникнення системних побічних ефектів препарату, при цьому концентрація речовини в рази більша, ніж при внутрішньовенному введенні. На зачатку виникнення ідеї про інтракоронарний метод доставки ліків були проведені спеціальні дослідження, які повністю підтвердили безпечність застосування такого методу введення медикаментів [22, 43]. Селективно катетеризуючи праву чи ліву коронарні артерії та користуючись сучасними інтервенційними технологіями, ми можемо діяти вибірково на кожну конкретну судину. З історичного погляду, згадки про цільове введення ліків прицільно в коронарні артерії з’являються з початком ери тромболізису. У 1979 році німецький лікар Rentrop K. P. публікує дослідження, в якому описує 5 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, яким після селективної коронарографії було введено внутрішньокоронарно стрептокіназу та нітрогліцерин [72, 83]. Лише за один

рік, з 1984 по 1985, пройшло дев’ять клінічних досліджень з порівняння внутрішньовенного та внутрішньокоронарного тромболізису [54]. Незважаючи на більш ефективний лізис тромбу, внутрішньовенне введення прирівняли до внутрішньокоронарного, враховуючи ризики останнього.

Спектр фармакологічних препаратів, доступних для внутрішньокоронарного застосування, достатньо широкий і включає аденозин, нітропрусид, ептифібатит, верапаміл, епінефрин, нітрогліцерин та інші [48, 56, 73, 87, 99].

1.3 Патофізіологічне обґрунтування застосування глюкокортикоїдів в лікуванні набряку міокарда

Перші дослідження щодо застосування глюкокортикоїдів при лікуванні гострого коронарного синдрому проводились ще у 1970-х роках. Якщо їх узагальнити, дані вийдуть дещо контраверсійними. Наприклад, автори Barzilai та Morrison [5, 60] застосовуючи внутрішньовенне введення метилпреднізолону досягли зменшення як смертності, так і інфарктної зони у пацієнтів з ГІМ. Morrison та його команда провели нерандомізоване відкрите дослідження, в яке було залучено 101 хворого з інфарктом міокарда, 66-ти з яких було введено метилпреднізолон внутрішньовенно через 8 та 9 годин з моменту початкового підвищення рівня креатинфосфокінази у крові. Виявилось, що в досліджуваній групі з 66 осіб померло 3 пацієнти (4,5%), у групі ж контролю — 6 (17,1%). Щодо даних Barzilai, то ефективність гідрокортизону оцінювали протягом перших 48 годин з моменту розвитку больового синдрому. Схема терапії полягала у його внутрішньовенному введенні в дозі 500 мг через кожні 8–10 годин протягом 3 днів. У дослідження увійшло 446 хворих. Контрольна група, яка отримувала стандартне лікування налічувала 441 пацієнта. Через 3 тижні смертність виявилася статистично нижче в групі гідрокортизону. На противагу цим даним, дослідження групи Peters, R. W. et al. навпаки, продемонстрували збільшення інфарктної зони та появу шлуночкових аритмій на тлі лікування ГКК [36, 69]. Інші декілька

досліджень зробили висновок щодо відсутності будь-яких переваг в лікуванні [11].

Вважається, що застосування глюкокортикоїдів може призвести до більшої частоти розривів міокарда через порушення процесів загоєння сполучної тканини [40]. Проте метааналіз 11 контрольованих досліджень із загальною кількістю 2646 пацієнтів показав зниження смертності при застосуванні кортикостероїдів на 26% у пацієнтів з ГІМ. Зауважимо, що у перші три години від початку інфаркту активність інфламасомних комплексів мінімальна, згодом молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням у некротичному ядрі (кальретикулін, інтерферони), спричиняють збільшення інфламасом [26]. Це може бути ще одним доказом існування терапевтичного вікна внаслідок ранньої реваскуляризації. Коли кількість інфламасомних білків стає драматичною, вони збільшують інфарктну ділянку, запускаючи процес піроптозу, коли в результаті активації каспази-1 порушується цілісність клітинної мембрани, відбувається загибель кардіоміоцитів [16]. У фазі запалення першими клітинами, що мігрують до зони некрозу, є еозинофіли, потім реагують нейтрофіли та мононуклеари. Відомо, що моноцити класифікують як Mon1, Mon2 і Mon3. Саме Mon2 є прозапальною субпопуляцією, що перша з-поміж підвидів реагує на виникнення ішемії міокарда, стимулюючи місцеву імунну відповідь. Крім того, моноцити — основне джерело MMP-9 і Perilipin 2 (PLIN2), що також посилює судинну проникність [50]. Тому протизапальна терапія завжди розглядалася як можливий інструмент лікування. Дослідження Mario Feola продемонструвало позитивний ефект від застосування ГКК, насамперед завдяки захисту та стабілізації клітинної мембрани кардіоміоцитів та зменшення набряку в експериментальній моделі гострої ішемії міокарда [55]. Друге дослідження показало, що лікування глюкокортикоїдами покращує скорочувальну дисфункцію міокарда та частково покращує зниження перфузії в емболізованій зоні [75].

1.1 Обгрунтування застосування метилпреднізолону при феномені no-reflow

Основною тезою, як зазначалось в частині першій огляду літератури, є те, що рушійною силою в патогенезі феномену невідновленого кровотоку має набряк міокарда. Саме тому введення глюкокортикоїдів може впливати на набряк і стримати його подальший розвиток. Досягти відновлення прохідності бажано швидко, щоб це було можливо оцінити ангіографічно в межах однієї інтервенційної сесії. Стосовно швидкості дії відомо, що у стероїдів це залежить від точки прикладання їх в клітині. Існує два різновиди взаємодії глюкокортикоїдів з клітинами: негеномний та геномний [65]. Перший ефект не залежить від процесу взаємодії стероїду з ядром клітини, а настає при взаємодії кортикостероїда вже з рецептором клітини та запуском хімічних реакцій з мембраною, що змінює їх структуру. Цей перший ефект настає зазвичай від декількох секунд до 10–15 хвилин і триває 60–90 хвилин. Це так званий негеномний ефект стероїду. Але такий негеномний ефект досягається лише у разі використання високих доз глюкокортикоїдів, еквівалентом 100 мг преднізолону [34]. Таким чином негеномні ефекти можна класифікувати на три категорії:

- Взаємодія ГКК з мембраною клітини та зміна її властивостей;
- Транспорт іонів та продукція аденозин трифосфату;
- Супресія Т-лімфоцитів;
- Виділення білків теплового шоку, що призводить до зменшення продукції арахідонової кислоти [18];
- Стимуляція фосфатидилінозитол-3-кінази та кінази Akt, що підвищує активність ендотеліального оксиду азоту та NO-залежної вазодилатації [85].

Геномний ефект настає після того, як стероїд, зв’язаний із рецептором, проникає у клітину, потім — у ядро, до ДНК, та змінює її, генеруючи

інформаційні РНК, на базі яких вже синтезуються відповідні білки. Такий ефект настає зазвичай через 4–6 годин (мінімум 30 хвилин) [12, 74].

До найбільш часто застосованих ГКК належать: преднізолон, дексаметазон, метилпреднізолон та гідрокортизон. Деякі науковці вважають, що вибір конкретного агента не є важливим, адже відповідна фармакологічна дія притаманна усій групі препаратів. Проте, наприклад, добре відомо, що при респіраторному дистрес-синдромі препаратом вибору серед глюкокортикоїдів є саме метилпреднізолон. І в період пандемії COVID-19 теж більшість досліджень щодо впливу стероїдів на перебіг цієї хвороби були саме з метилпреднізолоном [2, 4, 17, 19, 25, 33, 41].

Якщо ми проаналізуємо співвідношення активності геномного та негеномного ефекту у різних глюкокортикоїдів, то отримаємо наступні дані (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Характеристика активності глюкокортикоїдів

Глюкокортикоїд	**Геномна активність**	**Негеномна активність**
Преднізолон	4	4
Гідрокортизон	1	<1
Метилпреднізолон	5	10–15
Дексаметазон	20–30	20

Аналізуючи таблицю 1.1, бачимо, що найвищу негеномну активність мають дексаметазон та метилпреднізолон. Тобто для локального швидкого лікування набрякового компонента при феномені невідновленого кровотоку пріоритет надається цим двом препаратам. Проте, у дексаметазону значно вища геномна активність, що потенційно може негативно впливати на процеси загоєння та міомаляції [77, 78]. Загалом у більшості досліджень щодо застосування глюкокортикоїдів при лікуванні інфаркту міокарда було застосовано синтетичний кортикостероїд метилпреднізолон. З огляду на це, ця речовина належить до найкраще досліджених [62]. Тому саме цю сполуку ми використовували у своєму дослідженні.

Висновки до Розділу 1

1. Реваскуляризація міокарда є основою патогенетичного лікування пацієнтів із STEMI. Вона має проводитись в термінах до 24 годин від початку симптомів та незалежно від часу тривалості гострої ішемії при кардіогенному шоку, персистуючій ішемії або появі життєзагрозливих аритмій.

2. Набряк кардіоміоцитів, ендотеліоцитів та інтерстиціального простору є рушійним фактором патогенезу ішемічно-реперфузійного пошкодження.

3. Ланками патогенезу no-reflow є екстравазальний набряк міокарда, персистуюча запальна реакція, спазм артеріол та прогресивне накопичення фрагментів тромбоцитів і лейкоцитів, що є внутрішньосудинним емболізаційним компонентом.

4. Серед препаратів, які застосовуються при виникненні no-reflow немає «золотого» стандарту. Досі продовжуються відповідні дослідження. Найчастіше використовують верапаміл, нітрогліцерин, нікардипін, адреналін.

5. До переваг інтракоронарного методу введення лікарських засобів можна віднести:

– уникнення біологічних фільтрів організму (печінка), де діюча речовина в процесі фармакокінетики може змінити свої властивості чи небажано взаємодіяти з іншими лікарськими засобами;

– зниження ризиків виникнення системних побічних ефектів препарату;

– збільшення концентрації речовини у порівнянні з внутрішньовенним введенням;

– локальна дія та швидка елімінація препарату.

6. Інтракоронарне введення глюкокортикоїдів при феномені no-reflow базується на негеномному ефекті ГКК, який полягає в їхній взаємодії з мембраною клітин та зміні їх структури, а також на протизапальній дії препаратів.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика дослідження

Основним напрямом дослідження були ***терміни*** госпіталізації пацієнтів, на основі яких сформульовано додаткові задачі дослідження, викладені у відповідних розділах.

Клінічною базою для проведення аналізу та збору первинного матеріалу виступила Державна установа «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М.М. Амосова Національної академії медичних наук України»

Дослідження проведено відповідно до засад Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики», а також Наказу ВАК України № 160 від 31.03.2005 р. «Про необхідність проведення біоетичної експертизи досліджень та робіт у медичній, біологічній та ветеринарній галузях».

Проведення дослідження схвалено Комісією з медичної етики Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України» та засвідчено відповідним висновком етичної експертизи (Витяг з протоколу засідання Комісії з медичної етики № 4 від 20 лютого 2023 р.). Комісія дійшла висновку, що заплановані дослідження, методичні підходи, методи та обсяг дослідження виконуватимуться з дотриманням прав людини та відповідають біоетичним вимогам і нормам чинного законодавства України.

Дизайн дослідження, затверджений протоколом етичної комісії, представлений в таблиці 2.1 та схематично зображений на рисунку 2.1.

Відповідно до дизайну дослідження (рис. 2.1), в процесі виконання дисертаційного дослідження проаналізовано дані 210 пацієнтів відповідно до впливу тривалості гострої ішемії на результати реваскуляризації ІЗА, визначення детермінантів успішності ЧКВ, інтракоронарному введенню глюкокортикоїдів при феномені no-reflow та аналізу пацієнтів із кардіогенним шоком (табл. 2.1).

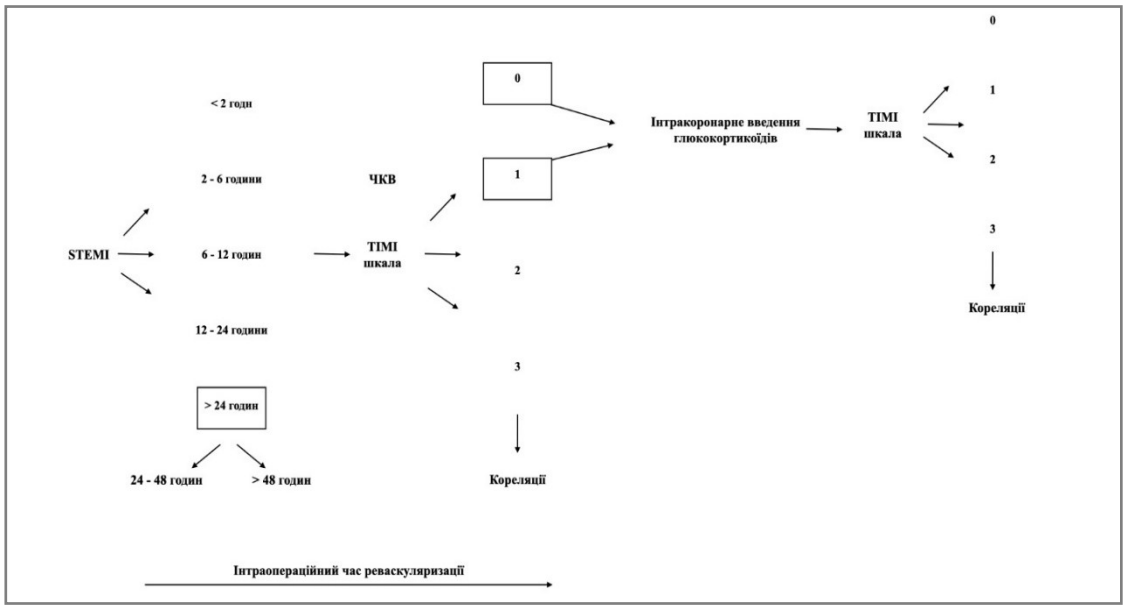


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Таблиця 2.1 – Розподіл пацієнтів відповідно до задач дослідження

Задачі дослідження	**Групи**
Вплив тривалості гострої ішемії на результати реваскуляризації ІЗА	160 пацієнтів, які розподілені на групи TIMI (0,1,2,3) після стентування з подальшим визначенням кореляційних зв’язків
Визначення детермінантів успішності ЧКВ	
Інтракоронарне введення глюкокортикоїдів при феномені no-reflow	29 пацієнтів, які розподілені на дві групи: I група (основна) – 13 пацієнтів з в/к метилпреднізолоном II група (контрольна) – 16 пацієнтів
Аналіз пацієнтів із кардіогенним шоком	Одногрупний аналіз 50 пацієнтів із КШ

Критеріями включення до дослідження були:

- Клінічна маніфестація симптомів гострої ішемії міокарда (дискомфорт в грудній клітці, нижній щелепі, верхніх кінцівках або епігастрії у стані спокою, який триває довше 30 хвилин без полегшення від прийому нітрогліцерину. Характер дискомфорту розлитий, без змін від зміни положення тіла або пальпації);
- Підйом сегмента ST на ЕКГ у двох сусідніх відведеннях — ≥1 мм у всіх, крім V2–V3, де критерії наступні: ≥2 мм у чоловіків ≥40 років, ≥2,5 мм у чоловіків <40 років, ≥1,5 мм у жінок будь-якого віку;
- STEMI пацієнти з епізодами тахікардії / фібриляції шлуночків, асистолії;
- Ідентифікація коронарного тромбозу у вигляді оклюзії / субоклюзії ІЗА на коронарографії;
- Позалікарняна зупинка серцевої діяльності, яка тісно пов’язана з раптовою серцевою смертю, тобто має кардіальну причину, а саме інфаркт міокарда. Відмінністю цього терміну від раптової серцевої смерті є те, що при позалікарняній зупинці серця смерть пацієнта не завжди настає;
- Кардіогенний шок.

У дослідження увійшли пацієнти з будь-якою локалізацією інфаркту за умови дотримання усіх критеріїв включення.

Критерії виключення:

- Вік < 18 років;
- Вторинний інфаркт міокарда;
- Стани, пов’язані з неішемічною причиною кардіогенного шоку (тампонада, міокардит, тромбоемболія легеневої артерії тощо);
- Інфаркт міокарда, який виник під час ЧКВ;
- Аортокоронарне шунтування в анамнезі;
- Алергічна реакція на рентгенконтрастну рідину в анамнезі;

- Хронічна оклюзія коронарної артерії в зоні інфарктної ділянки, яка була виявлена на попередній ангіограмі;
- Попередньо відома наявність аневризми лівого шлуночка.

2.2 Загальна характеристика учасників дослідження

У дослідження увійшло 210 пацієнтів, госпіталізованих у період 2022–2026 років з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Розподіл пацієнтів за **гендерною ознакою** показав, що чоловіків було 58,33%, жінок — 41,67% (рис. 2.2). Превалювали чоловіки, що відповідає загальній тенденції статевого розподілу пацієнтів із даним захворюванням.

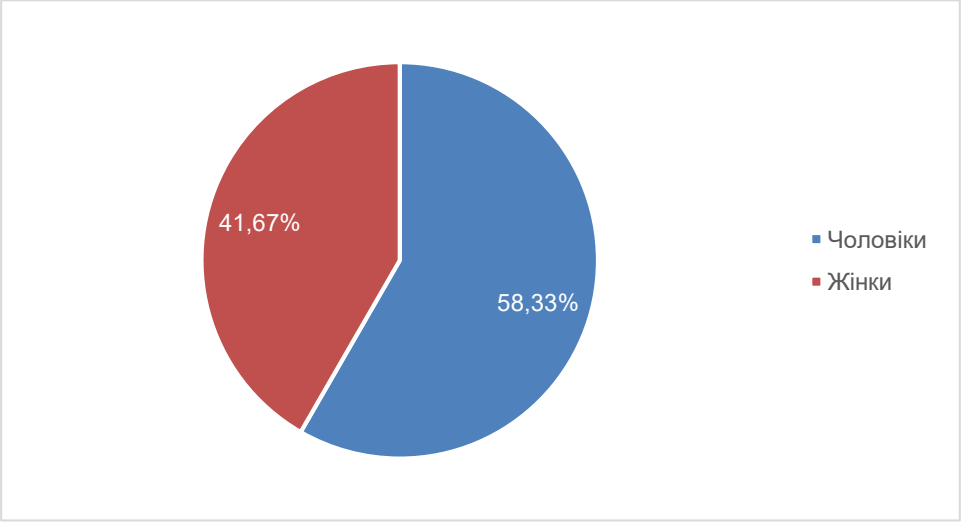


Рисунок 2.2 – Характеристика групи за статтю

Середній вік досліджуваних пацієнтів склав 67,47 року, що цілком характерно для популяційних показників ішемічної хвороби серця (табл. 2.2). Медіана — 70,00, що означає наявність певної кількості молодших пацієнтів, які зміщують її, але домінують все ж таки люди старшого віку. Більшість досліджуваних мають вікову різницю у ±10 років, адже стандартне відхилення складає 9,85. Щодо розсіяння, то Q1 (показник, менше від якого знаходиться 25% значень; 25-й перцентиль) становить 62,50. Відповідно, Q3 (показник менше від якого знаходиться 75% значень; 75-й перцентиль) становить 72,75.

Таким чином, міжквартильний розмах, тобто різниця між перцентилями (IQR), становить 10,25. Тобто половина вибірки зосереджена в інтервалі 62,5–72,75 року. Це дає підстави говорити про помірну однорідність вікової структури.

Таблиця 2.2 – Характеристика групи за віком

Показник	**Значення**
Середній вік	67,47
Медіана	70
Стандартне відхилення	9,85
Q1 (25-й перцентиль)	62,50
Q3 (75-й перцентиль)	72,75
Міжквартильний розмах (IQR)	10,25
Мінімум	41,00
Максимум	84,00
Розмах	43,00

Середнє значення **індексу маси тіла** (ІМТ) склало 28,47, що є в межах значень наявності зайвої ваги. Медіана склала 27,10. Оскільки середнє значення більше за медіану, відбулося відхилення розподілу вправо. Більшість досліджуваних пацієнтів мають надмірну масу тіла, але не ожиріння. Стандартне відхилення помірне — 4,70, тобто більшість пацієнтів перебуває в межах 23,8–33,2. Показник Q1 (25-й перцентиль) складає 25,00, а Q3 (75-й перцентиль) — 30,25. Тобто 75-й перцентиль вже вказує, що чверть вибірки все ж таки мала ожиріння. Цікаво, що міжквартильний розмах (IQR) — 5,25, тобто 50% учасників мали ІМТ між 25,0 і 30,25. Діапазон значень був наступний: мінімум — 20,00 (нормальна маса тіла), максимум — 40,00 (ожиріння II ступеня), розмах (max–min) становив 20,00 (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Характеристика групи за індексом маси тіла

Показник ІМТ	**Значення**
Середній індекс	28,47
Медіана	27,10
Стандартне відхилення	4,70
Q1 (25-й перцентиль)	25,00
Q3 (75-й перцентиль)	30,25
Міжквартильний розмах (IQR)	5,25
Мінімум	20,00
Максимум	40,00
Розмах	20,00

До досліджуваної когорти увійшли пацієнти з інфарктом міокарда, ускладненим **кардіогенним шоком**. Кардіогенний шок — це синдром органної дисфункції, зумовлений гіпоперфузією тканин через порушення роботи серця. Виникає «порочне коло»: міокард надзвичайно страждає від гіпоперфузії, яку він і викликає. Критерії визначення КШ базувалися на класифікації американської асоціації SCAI, яка також дозволяє визначити ступінь важкості і є загальносвітовим стандартом:

1. Стадія A — пацієнти, які мають ризик розвитку кардіогенного шоку (проксимальна оклюзія ІЗА, нормальні значення ЦВТ, відсутність клінічних ознак гіпоперфузії, відсутність набряку легень, САТ > 100 мм рт. ст.). Рівень лактату <2 ммоль/л.

2. Стадія B — гемодинамічна нестабільність зі збереженою перфузією (підвищення ЦВТ, хрипи в легенях, САТ < 90 мм рт. ст.). Рівень лактату <2 ммоль/л.

3. Стадія C — гіпоперфузія з гемодинамічною нестабільністю та потреба пацієнта у вазоактивній інотропній підтримці та / або механічній циркуляторній підтримці (ознаки гіпоперфузії, перевантаження об’ємом,

холодний мокрий піт, холодні кінцівки, виділення сечі до 30 мл/год, ЧСС > 100 уд/хв). Лактат >2 ммоль/л.

4. Стадія D — неуспішність попередньої стратегії з необхідністю додавання ще одного вазопресора або нового засобу МПК. Рівень лактату зростає / не знижується.

5. Стадія E — перфузію неможливо відновити ані комбінованою інотропною підтримкою, ані засобами МПК, циркуляторний колапс (pH <7,2). Рівень лактату часто >5–10 ммоль/л.

2.3 Методи дослідження

Клінічні методи дослідження передбачали ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження (пальпація, перкусія, аускультація), лабораторні (визначення рівнів тропоніну та лактату), оцінювання гемодинамічних показників та стратифікацію пацієнтів за стадіями кардіогенного шоку відповідно до класифікації SCAI SHOCK Stages Classification Expert Consensus.

Застосовано сучасні методи **інструментальної діагностики**: 12-канальна електрокардіографія (ЕКГ), трансторакальна ехокардіографія, доплерографія, інвазивна гемодинаміка, селективна коронароангіографія.

Для **статистичної обробки даних** застосовувалися наступні методики: медіанний аналіз, box-diagram, міжквартильний діапазон, тест Краскела-Волліса, попарний аналіз медіан (тест Манна-Уїтні), попарний аналіз дисперсій (тест Левена), коефіцієнт кореляції Пірсона, P-value і тест на значущість кореляції, використання t-розподілу Стьюдента, критерій рівня значущості (α), використання методики pairwise deletion, odds Ratio, частота успіху, absolute risk reduction, number needed to treat, однофакторний аналіз.

Під час інтервенційного втручання здійснювали безперервний моніторинг основних фізіологічних показників, зокрема інвазивного артеріального тиску, електрокардіограми та периферичної сатурації кисню.

Селективна коронароангіографія та стентування

Коронарографія та стентування було проведено усім пацієнтам, залученим до дослідження. Інтервенційне втручання проводилося виключно на інфаркт-залежній артерії. Усі ангіограми були оцінені як самим дослідником, так і загальновизнаними професіоналами у сфері інтервенційної кардіології.

Ангіограми записували з частотою 8 Фремів/с.

Ангіографічне дослідження проводилось відповідно до наступних критеріїв:

- Оцінка епікардіального кровотоку оцінювалася за шкалами TIMI (табл. 2.4) та MBG;
- Проведено як мінімум дві ортогональні проєкції однієї коронарної артерії;
- Визначення ІЗА за такими критеріями як: гостра оклюзія артерії, субоклюзія з ознаками стенозу складної морфології з пристінковим тромбозом, візуалізація тромбу;
- Ідентифікація судин без накладання сусідніх артерії із достатньою тривалістю запису для повної візуалізації антеградного заповнення та наявності колатералей;
- Серед контрастних агентів перевага віддавалася іонному низькоосмолярному рентгенконтрастному засобу.

Кровотік за шкалою TIMI оцінювали за наведеним нижче ангіографічним записом після імплантації стент-системи (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Шкала кровотоку TIMI

Ступінь кровотоку	**Ознаки**
TIMI 0 (відсутність перфузії)	Відсутність потоку контрасту через стеноз
TIMI 1 (пенетрація з мінімальною перфузією)	Контрастна речовина проходить за ділянку стенозу, однак не досягає дистальних відділів і не заповнює всю коронарну артерію протягом кіноангіографічного запису
TIMI 2 (часткова реперфузія)	Контрастна речовина проходить місце стенозу і заповнює дистальні відділи, але повільніше, ніж проксимальні частини судини. Евакуація контрасту значно повільніша, ніж у контралатеральних артеріях без стенозу
TIMI 3 (повна реперфузія)	Антеградний кровотік через місце стенозу відбувається так само швидко, як і в сусідніх артеріях, повністю досягаючи дистальних відділів зі швидкою евакуацією

Стентування проводилося затвердженим неекспериментальним стентом, покритим лікарським засобом, підібраним за розміром до коронарної артерії у співвідношенні 1:1 з/без додаткових інтервенційних процедур (предилатація, постдилатація, тромбоаспірація). Балони для дилатації — non-complaint.

Застосовано наступні **ангіографічні проєкції**:

1. Для басейну ЛКА:

- RAO 20–30 / caudal 20–30
- RAO 30–40 / cranial 30–40
- LAO 25–40 / 20–40 cranial
- LAO 80–100/ 0
- LAO 40–60/ 20–30 caudal

2. Для басейну ПКА:

- LAO 45–60/ 0
- LAO 10–20/ 20–30 cranial
- LAO 80–100/ 0

Визначення **основних ангіографічних термінів**:

Багатосудинне ураження коронарних артерій за визначенням ECLS-SHOCK — це >70% звуження ангіографічного просвіту судини як мінімум у двох епікардіальних артеріях діаметром >2 мм (в нашій роботі ми позначали це як ураження > 1 артерії).

Оклюзія коронарної артерії — ангіографічне повне перекриття просвіту коронарної судини з кровотоком TIMI 0 за місцем оклюзії, без досягнення контрасту в дистальні відділи судини.

Субоклюзія коронарної артерії — гемодинамічно значуще «критичне» звуження коронарної судини, але не повна оклюзія, зі збереженням кровотоку TIMI 1 за місцем стенозу.

Балонна ангіопластика — це процедура при якій до місця звуження коронарної артерії проводять спеціалізований балонний катетер з наступним роздуванням / здуванням балона з відповідним розширенням просвіту судини.

Аспіраційна тромбектомія — це інтервенційна процедура, яка полягає у механічному видаленні тромбу з коронарної артерії під час ЧКВ за допомогою спеціального мануального аспіраційного катетера перед ангіопластикою чи стентуванням. Згідно з чинними європейськими рекомендаціями щодо лікування пацієнтів із STEMI, рутинне застосування даної методики не є рекомендованим. Зауважимо, що в нашому дослідженні ця методика використовувалася у виняткових випадках лише при масованому тромботичному навантаженні.

Стентування – це процедура імплантації стент-системи з досягненням його повного розкриття, не виходячи за рамки верхньої межі допустимого нагнітання тиску відповідно до інструкції. Діаметр стент-систем відповідав дистальному краю вірогідного місця розташування стента в артерії в межах інтактної частини судини.

Критерії оптимального ангіографічного результату після стентування:

- Кровотік TIMI 3;
- Залишковий стеноз <20% за візуальною оцінкою оператора;
- Відсутність крайових дисекцій;
- Повне покриття ураженого сегмента судини стентом.

Загально-технічні аспекти втручання. Вибір артеріального доступу залежав від клінічної ситуації в кожному випадку. Рутинним вибором був правий проксимальний трансрадіальний доступ. Частині пацієнтів (з оклюзією променевої артерії), в яких неможливо було перейти на трансфеморальний доступ або контрлатеральну кінцівку, проводилася реканалізація хронічної оклюзії променевої артерії через дистальний трансрадіальний доступ. Діаметр використовуваних катетерів дорівнював 5-7 French.

У межах дослідження проведено **аналіз особливостей медикаментозної терапії** та лікувальної тактики пацієнтів.

Оскільки збереження життя пацієнта та ненанесення шкоди своїми діями є головними умовами лікарської діяльності, невідкладна медична допомога в нашому випадку — проведення екстреного ЧКВ при гострому ІМ — є заходом, спрямованим на врятування життя пацієнта (**«терапія відчаю»**) та має клас рекомендацій ІА. У разі неуспішного проведення ЧКВ без досягнення бажаного результату (відновлення кровотоку за шкалою TIMI >2) лікар має право при неефективності застосовуваних методик термінально критичним пацієнтам використати засоби, які в тому числі можуть бути off-label, задля збереження життя пацієнта, якщо така стратегія є затвердженою в медичній установі висновком етичної комісії. Загальне правило проведення будь-якого втручання полягає в отриманні інформованої добровільної згоди пацієнта, за винятком випадків, коли існує загроза життю, а пацієнт не здатен адекватно висловити згоду; лікувальні заходи можуть проводитись без такої згоди. Наміри оператора мають базуватися на прийнятих протоколах етичної комісії закладу, особливо якщо це експериментальна методика. В даній роботі це полягає у інтракоронарному введенні глюкокортикоїдів при феномені no-

reflow. Таким чином, у разі загрози життю та неефективності інших варіантів можлива «терапія відчаю». Крім того, методика була зареєстрована в європейському реєстрі клінічних випробувань та отримала відповідне погодження.

Усі пацієнти при госпіталізації отримували наступні препарати: навантажувальна доза статинів (розувастатин 40 мг / аторвастатин 80 мг), тікагрелор 180 мг, аспірин 300 мг. Симптоматична терапія проводилася за потреби. Під час проведення інтервенційного втручання пацієнтам вводився гепарин в дозі 5000 од. на момент початку операції, що відповідає етапу постановки артеріального інтродьюсера. Після діагностичної коронарографії додавали ще 5000 од. на етапі катетеризації гирла коронарної артерії направляючим катетером та в наступному кожну годину 5000 од. протягом усього періоду операції.

Методи статистичного аналізу

Статистична обробка даних є важливою частиною дослідження. Ми застосовували досить велику кількість метрик, адаптованих до умов кожної задачі. Вважаємо, що поясненню використаних методів потрібно приділити більшу увагу, адже в дисертаційній роботі статистичний аналіз є ключовим аспектом, «наріжним каменем» в інтерпретації результатів.

Методи **статистичного аналізу**, застосовані в роботі:

1. Коефіцієнт кореляції Пірсона — міра лінійної залежності між двома змінними. Він приймає значення у діапазоні $[-1,1]$, де:

- $r = 1$ означає ідеальну позитивну кореляцію (збільшення однієї змінної супроводжується збільшенням іншої);
- $r = -1$ означає ідеальну негативну кореляцію (збільшення однієї змінної супроводжується зменшенням іншої);
- $r = 0$ вказує на відсутність лінійного зв’язку між змінними.

Формула для обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона (2.1):

$$r = \frac{\Sigma\left(x_i - \bar{x}\right)\left(y_i - \bar{y}\right)}{\sqrt{\Sigma\left(x_i - \bar{x}\right)^2 \Sigma\left(y_i - \bar{y}\right)^2}} \text{ ……......(2.1)}$$

де:

- x_i, y_i — значення відповідних змінних;
- $\bar{x}, \bar{y}$ — середні значення змінних x та y.

Кореляція Пірсона припускає, що змінні розподілені нормально та виміряні на інтервальній або відносній шкалах.

2. P-value і тест на значущість кореляції. Цей показник дозволив визначити ймовірність отримання спостережуваного коефіцієнта кореляції за умови, що нульова гіпотеза (H_0) є істинною. Нульова гіпотеза формулювалася як: $H_0: \rho = 0$, де ρ — справжній (популяційний) коефіцієнт кореляції.

Для перевірки цієї гіпотези використовували t-статистику (2.2):

$$t = r\sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}} \qquad (2.2)$$

де: n — кількість спостережень, r — коефіцієнт кореляції Пірсона.

Т-статистика підпорядковується t-розподілу з $n - 2$ ступенями свободи. Р-значення визначає ймовірність того, що спостережуваний або ще більш екстремальний коефіцієнт кореляції може бути отриманий випадково. Якщо $p < 0{,}05$, то кореляція вважалася статистично значущою.

3. У дослідженні застосовано логіку попарного видалення (*pairwise deletion)*для обробки пропущених значень. Зокрема, її було використано під час обчислення кореляцій між двома змінними, що означало: для кожної пари змінних видалялися лише ті спостереження, у яких хоча б одна зі змінних мала пропущене значення. Решта спостережень залишалася в аналізі. Це дозволило використати максимально можливий обсяг даних для кожної окремої пари змінних.

Цей метод є ефективним, коли пропущені дані випадкові (*Missing Completely at Random, MCAR*), однак може призводити до певних викривлень у разі систематичних пропусків. В наших даних доволі точно можна

стверджувати відсутність корельованих викривлень, оскільки пропуски були випадковими.

4. Використання t-розподілу Стьюдента. При оцінці значущості коефіцієнта кореляції використовували **t-розподіл Стьюдента**. Він застосовувався, коли розмір вибірки обмежений і дисперсія генеральної сукупності невідома. Т-розподіл визначав критичні значення при оцінці статистичних тестів на рівні довіри α.

5. Критерій рівня значущості. Рівень значущості (α) встановлював межу ймовірності помилки першого роду (відхилення правильної нульової гіпотези). У дослідженні використано стандартне значення: $\alpha = 0{,}05$. Це означає, що якщо p-value <0,05, то ми мали підстави відхилити нульову гіпотезу і вважати кореляцію статистично значущою.

Методи, використані у дослідженні, є стандартними у статистиці, дозволили оцінити силу та значущість зв'язків між змінними. Метод кореляції Пірсона підійшов для аналізу лінійних взаємозв'язків у даних, а p-value дозволив оцінити статистичну значущість отриманих результатів. Використання методики **pairwise deletion** забезпечило максимальне використання доступних даних при обчисленні кореляцій.

Кількість пацієнтів визначали з огляду на мінімально необхідний обсяг вибірки для виявлення статистично значущих відмінностей між групами порівняння за кожним завданням дослідження. Лімітація кількості пацієнтів в групах з кровотоком TIMI 0/1 (з/без гормональної терапії) була обумовлена низькою частотою виникнення самого феномену невідновленого кровотоку (no-reflow), що також підтверджується даними літератури. Подібна картина спостерігається в усіх знайдених нами попередніх дослідженнях феномену no-reflow.

Необхідні припущення та загальні зауваження

Для уникнення переоцінки ефективності лікування та суб'єктивності оцінки коронарної ангіограми було прийнято рішення округляти значення TIMI в спірних ангіограмах до нижчого значення (наприклад, між ступенем 2

та 3, округляти до 2). Це дозволило нам уникнути штучного завищення результатів лікування, та більш точно підійти до оцінки відновлення кровотоку, виокремивши ті ангіограми, ступінь кровотоку в яких точно не підлягає сумніву в межах оцінки експертного центру. Округлення до нижчого значення є консервативним підходом, який допомагає запобігти надмірно оптимістичним оцінкам ефективності втручання, особливо в умовах, коли значення знаходяться на межі категорій, що має особливо важливе значення насамперед в категорії пацієнтів з тривалим перебігом ішемії міокарда та у групі інтракоронарного введення глюкокортикоїдів.

Особливості контрольної групи в межах дослідження тривалості ішемії

У нашому дослідженні не можна виділити класичну контрольну групу (тобто здорових людей або тих, хто не отримував лікування), щоб порівняти результати їх лікування з результатами пацієнтів, які отримали відповідне втручання, оскільки на сьогодні механічна реканалізація ІЗА є абсолютним показом при інфаркті, а такі методи як тромболізис або консервативне лікування вважаються такими, що не відповідають сучасним критеріям ефективної допомоги. Тобто порівняння щодо відновлення кровообігу з іншими методами, окрім ЧКВ, при інфаркті є неможливим. Тому було обрано *підхід групової статистики*, де всі пацієнти поділяються на групи на основі клінічних результатів вже після втручання. Такий підхід дозволив нам оцінити вплив тривалості ішемії на отримані результати лікування.

Обґрунтування вибору статистичного підходу

Групова статистика дозволила порівняти різні клінічні результати, визначивши, чи є відмінності між групами за тривалістю ішемії. Ми розглядали, чи впливає тривалість ішемії (час до втручання) на те, наскільки добре відновився епікардіальний кровотік після операції. У такому випадку кожна група пацієнтів (TIMI 0, TIMI 1, TIMI 2, TIMI 3) була своєрідною «контрольною» для інших груп, що дозволило оцінити відмінності між результатами.

У дослідженні використовувалися непараметричні тести через нерівномірність розподілу даних (тривалості ішемії), які не відповідають умовам для параметричних тестів. Обрані тести допомогли не лише порівняти середні (медіани) груп, але й проаналізувати варіабельність та попарні відмінності. Це дозволило зробити комплексний аналіз впливу часу ішемії на результати лікування та виділити ключові групи пацієнтів, для яких цей показник був найкритичнішим.

Висновки до Розділу 2

Даний розділ присвячено формуванню загального дизайну, характеристиці відібраних пацієнтів з деталізуванням основних методів дослідження, методів лікування та, відповідно, їх обґрунтуванням. Визначено гіпотезу дослідження. Описані статистичні методи обробки даних. Наведено особливості відібраних пацієнтів, конкретизовано важливість анамнестичних даних. Наведено критерії включення пацієнтів. Представлено демографічну та антропометричну характеристику досліджуваної вибірки пацієнтів, а саме — стать, вік, індекс маси тіла. Обґрунтовано поняття «терапія відчаю».

Окремо представлено визначення та основні критерії, за яким був класифікований кардіогенний шок. Розкрито ангіографічний метод дослідження. Описано основні інтервенційні методики черезшкірного коронарного втручання: аспіраційна тромбектомія, предилатація, пряме стентування, постдилатація.

РОЗДІЛ 3
ВПЛИВ ТРИВАЛОСТІ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА НА РЕЗУЛЬТАТИ РЕПЕРФУЗІЙНИХ ЗАХОДІВ ПАЦІЄНТІВ ІЗ STEMI

У цьому розділі проаналізовано вплив тривалості гострої ішемії міокарда на результати реперфузійних заходів на основі оцінювання безпосередніх ангіографічних показників, отриманих в катетеризаційній лабораторії одразу після відновлення коронарного кровоплину.

3.1 Загальна характеристика тривалості ішемії

Нульова гіпотеза. Нульова гіпотеза (H_0): медіани тривалості ішемії для всіх груп TIMI рівні. Це означає, що тривалість ішемії не впливає на результати лікування, і відмінності між групами є випадковими. Нуль-гіпотеза полягає в тому, що немає значущих відмінностей між групами за тривалістю ішемії щодо результатів TIMI. Якщо p-значення від тесту є меншим за 0,05, ми відхиляємо нуль-гіпотезу, припускаючи, що існують значущі відмінності.

Альтернативна гіпотеза. Альтернативна гіпотеза (H_1): медіани тривалості ішемії для принаймні однієї з груп відрізняються, що означає, що тривалість ішемії має вплив на результати лікування.

Обґрунтування медіанного аналізу. Ми обрали медіану як ключовий параметр аналізу через її стійкість до викидів і асиметрій у даних, що є важливим для аналізу клінічних показників. Медіана дозволила краще описати центральну тенденцію в нерівномірно розподілених даних, таких як тривалість ішемії.

Особливості методології обробки. Дані про тривалість ішемії спочатку були нормалізовані категоріями, діапазонами (табл. 3.1). Щоб розрахувати описову статистику, ми перевели ці категорії на кількісні значення за допомогою *середніх значень для кожного діапазону*.

Таблиця 3.1 – Нормалізовані критерії періоду ішемії

Тривалість ішемії	**Середнє значення діапазону**
< 2 годин	1 година
2–6 години	4 години
12–24 години	18 годин
> 24 годин	30 годин (це середнє значення для цього діапазону, щоб зберегти властивості введених категорій)

Тривалість ішемії була нормалізована до середніх значень у кожному діапазоні, щоб уникнути хибної точності. Для діапазону понад 24 години було обрано середнє значення 30 годин на основі емпіричних даних з інших досліджень, які показують, що більшість пацієнтів з тривалістю ішемії більше ніж 24 години отримують втручання в межах 24–36 годин. Окрема увага приділена групі пацієнтів з тривалістю > 48 годин.

Важливо також додати, що проведено чутливий аналіз, який показав, що вибір середнього значення для діапазону >24 години не має значного впливу на кінцеві результати. Це допомогло усунути будь-які сумніви щодо точності такого підходу. Розподіл пацієнтів продемонстровано в табл. 3.2.

Вибірка пацієнтів була досить різноманітною: від стабільних пацієнтів без скарг до пацієнтів у стані кардіогенного шоку, яким проводили реанімаційні заходи.

Переважна більшість пацієнтів мала типову клінічну картину (*status anginosus*), представлену тривалим (>30 хв) сильним болем за грудиною, без полегшення, який не минав після прийому нітрогліцерину. Частина пацієнтів мала абдомінальну форму інфаркту з локалізацією болю в епігастрії, яка супроводжувалася нудотою та блюванням.

Обстеження пацієнтів відбувалося за наступною схемою:

- І крок — збір анамнезу, фізикальне обстеження. Усім пацієнтам при госпіталізації проводилося вимірювання артеріального тиску, ЧСС, SpO2.

Пацієнтам у критичному стані в умовах ПІТ проводили інвазивний артеріальний моніторинг, за потреби — ШВЛ.

- ІІ крок — інструментальні методи дослідження, запис ЕКГ. Дотримання часу від моменту госпіталізації до запису ЕКГ <10 хв.

Дві години є «золотим» вікном для проведення реперфузії і не потребує тромболізису, якщо в межах цього часу можливе доправлення пацієнта до Центру з метою проведення ЧКВ. Патогенетично в перші 2–3 години гострої ішемії в міокарді починає значно збільшуватися рівень інфламасом, що провокує майже необоротний процес запалення та посилення подальшого міокардіального пошкодження. Далі, відповідно до перебігу інфаркту, зафіксованому гістопатологічно на макро- та мікроскопії, в період 2–6 годин ішемії відбувається руйнування клітинних мембран сарколем навколо м’язових волокон, мікроскопічно з’являються патологічні аморфні ущільнення в мітохондріях, що свідчить про пошкодження клітин. Наступним етапом через 6–12 годин в деяких випадках може спостерігатися темна пігментація. Мікроскопічно починається ранній коагуляційний некроз, розвивається набряк та крововилив. У період 12–24 год починається темна пігментація. Коагуляційний некроз прогресує, з’являються пікнотичні ядра, некроз з утворенням контракційних перетяжок по краях, інфільтрація нейтрофілами. Якщо гостра ішемія триває > 24 годин, то з прогресуванням коагуляційного некрозу ядра клітин зникають, відбувається кариоліз, характерна структура м’язового волокна (поперечна смугастість) руйнується. У міжклітинному просторі накопичуються нейтрофіли, що свідчить про активне запалення. Тож проведення реваскуляризації в різні терміни прогресування інфаркту проходить на тлі закономірних часових змін тканини серця, що не може не відображатись на процесах відновлення та загоєння. Саме цей вплив, зокрема безпосереднє відновлення кровотоку, був предметом нашого дослідження.

Таблиця 3.2 – Розподіл тривалості ішемії у відсотках від загальної кількості пацієнтів

Тривалість ішемії	**%**
До 2-х годин гострої ішемії	1,27
2 – 6 годин	31,65
6 – 12 годин	21,52
12 – 24 години	30,38
>24 годин	15,19

3.2 Наскрізний аналіз клінічного профілю пацієнтів залежно від ступеня відновлення коронарного кровотоку за шкалою TIMI після стентування

В дану частину дослідження включено 160 пацієнтів із STEMI, яким проведено первинне ЧКВ з реваскуляризацією інфаркт-залежної артерії шляхом імплантації стент-системи. Безпосередній ангіографічний результат оцінювали за шкалою TIMI після стентування.

Клінічний профіль охоплював демографічні показники, супутні захворювання, наявність кардіогенного шоку, локалізацію та ступінь звуження (морфологію) інфаркт-залежної артерії, наявність багатосудинного ураження, технічні особливості втручання та тривалість гострої ішемії.

Категоріальні показники наведено як частки у відсотках, кількісні — як середнє значення зі стандартним відхиленням та як медіану з міжквартильним інтервалом [Q1; Q3]. З огляду на правобічну асиметрію розподілу тривалості ішемії основним показником центральної тенденції для цього параметра вважали медіану, а показником розсіювання — міжквартильний інтервал.

Розподіл безпосереднього ангіографічного результату продемонстровано в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Розподіл пацієнтів за ступенем кровотоку TIMI після стентування

Ступінь кровотоку	n	%
TIMI 0	36	22,50
TIMI 1	6	3,75
TIMI 2	23	14,37
TIMI 3	95	59,38
Усього	160	100,00

Оптимального епікардіального кровотоку (TIMI 3) досягнуто у більшості пацієнтів — 95 осіб (59,38%). Варто зазначити, що при включенні в дослідження, акцент робився на пацієнтах з тривалим періодом ішемії, через що таких пацієнтів більше і це могло вплинути на результат. Кровотік TIMI 2 спостерігали у 23 (14,37%), TIMI 1 — у 6 (3,75%), а відсутність антеградного кровотоку (TIMI 0) — у 36 (22,50%) пацієнтів. Отже, кровотік TIMI 2–3 був відновлений у 73,75% випадків, тоді як TIMI 0–1 зареєстровано у 26,25% пацієнтів (рис. 3.1).

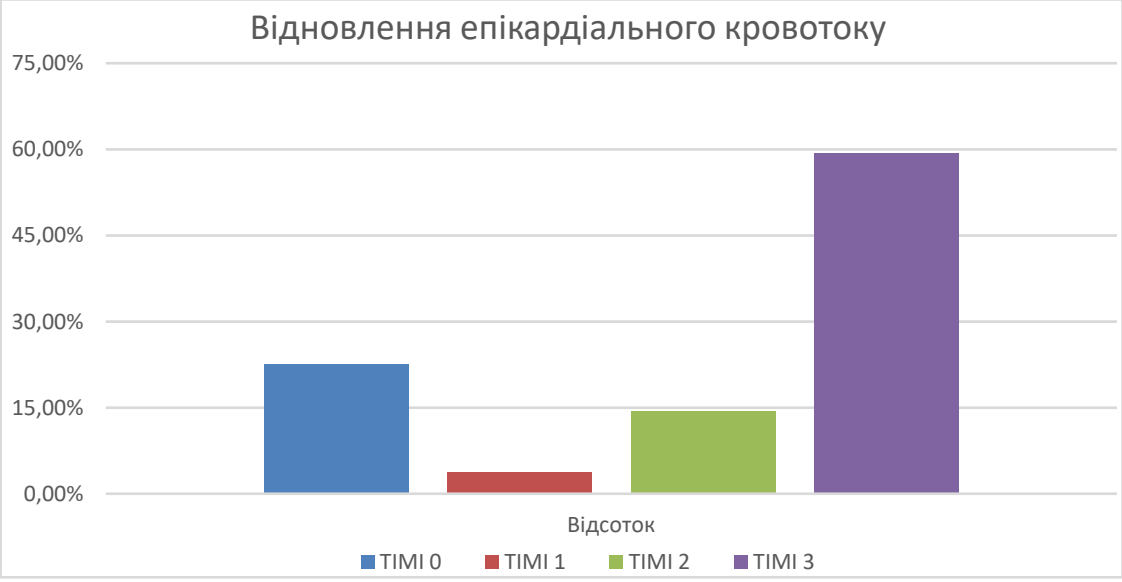


Рисунок 3.1 – Розподіл пацієнтів за ступенем TIMI

Якщо порівнювати наші дані з іншими дослідженнями щодо частоти виникнення феномену no-reflow, отриманий нами результат 26% є середньостатистичним показником.

Клініко-ангіографічний профіль у групах TIMI представлений у табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Категоріальні характеристики залежно від ступеня кровотоку TIMI, %

Показник	**TIMI 3 (n=95)**	**TIMI 2 (n=23)**	**TIMI 1 (n=6)**	**TIMI 0 (n=36)**
Чоловіча стать	70,62	65,22	83,33	58,33
Куріння	17,36	28,57	0,00	22,22
Цукровий діабет	19,57	15,79	0,00	58,33
Артеріальна гіпертензія	46,24	31,82	20,00	52,17
Кардіогенний шок	13,68	13,04	50,00	52,78
ПМШГ ЛКА як ІЗА	45,74	60,87	83,33	44,44
ПКА як ІЗА	37,23	30,43	-	38,89
ОГ ЛКА як ІЗА	15,96	8,70	16,67	13,89
ОС ЛКА як ІЗА	-	-	-	2,78
Оклюзія ІЗА	60,22	82,61	100,00	94,44
Субоклюзія ІЗА	39,36	17,39	-	30,56
Багатосудинне ураження	45,16	21,74	-	66,67
Предилатація	41,94	60,87	75,00	66,67
Постдилатація	23,66	17,39	25,00	30,56
Тромбоаспірація	13,98	13,04	25,00	30,56

Примітка: «-» відсутність такого ураження

Половина пацієнтів, які мали феномен no-reflow, перебували у стані кардіогенного шоку. Ми фіксували тенденцію до отримання кровотоку TIMI 0/1 саме для цієї групи пацієнтів. Також спостерігалася різниця у вихідній морфології ураження, а саме в наявності оклюзії інфарктної артерії.

У групі TIMI 0 кардіогенний шок реєстрували у 52,78% випадків, тоді як у групах TIMI 2 і TIMI 3 — у 13,04% та 13,68% відповідно.

Повна оклюзія інфаркт-залежної артерії була наявна у 94,44% пацієнтів із TIMI 0 і в усіх пацієнтів із TIMI 1, порівняно з 82,61% у групі TIMI 2 та 60,22% у групі TIMI 3.

Багатосудинне ураження частіше спостерігалося в групі TIMI 0 (66,67%), ніж у групах TIMI 2 (21,74%) і TIMI 3 (45,16%).

Предилатацію, постдилатацію і тромбоаспірацію частіше застосовували у групі TIMI 0, ніж у групі TIMI 3. Щодо інтервенційних технік, то їх використання залежить від анатомії коронарного русла та досвіду оператора. Тому наведена частота не може інтерпретуватися як доказ шкідливого або захисного ефекту окремої методики без поправки на показання до її застосування. Тромбоаспірація виконувалася у критично тяжких хворих із високим тромботичним навантаженням. Отримання в їхній групі вищої частоти TIMI 0 слугує, скоріше, доказом вихідної тяжкості пацієнтів (проте цей показник усе одно нижче за таку саму асоціацію порівняно з проведенням предилатації).

Частота феномену невідновленого кровотоку (група пацієнтів із TIMI 0) при субоклюзії коронарної артерії (30,56% випадків) теж досить велика. Можливим поясненням є спонтанна реперфузія. Тобто судина певний період часу була оклюзована тромбом, що сформувало велику зону інфаркту, достатньої для формування великого набряку міокарда, потім під дією власної антикоагулянтної дії або антитромбоцитарних препаратів відбувалася часткова реканалізація тромбу, що проявлялося ангіографічно як вже субтотальний стеноз ІЗА.

Кількісні характеристики досліджуваних пацієнтів відображені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Кількісні характеристики у групах TIMI

Показник	**TIMI 3 (n=95)**	**TIMI 2 (n=23)**	**TIMI 1 (n=6)**	**TIMI 0 (n=36)**
Вік, роки	63,78 ± 10,82	63,83 ± 13,51	68,17 ± 10,96	67,47 ± 9,85
Медіана віку [Q1; Q3]	64,00 [56,00; 72,00]	66,00 [54,00; 74,50]	65,00 [62,00; 77,00]	70,00 [62,50; 72,75]
ІМТ, кг/м²	27,58 ± 4,27	28,05 ± 4,97	25,55 ± 3,74	28,47 ± 4,70
Медіана ІМТ [Q1; Q3]	27,00 [24,45; 30,00]	27,70 [24,00; 29,95]	24,50 [23,55; 27,77]	27,10 [25,00; 30,25]
Тривалість ішемії, год	10,85 ± 7,60	11,45 ± 6,99	16,67 ± 11,27	20,00 ± 10,23
Медіана тривалості ішемії [Q1; Q3]	9,00 [4,00; 18,00]	9,00 [5,25; 18,00]	13,50 [9,00; 27,00]	18,00 [9,00; 30,00]

Примітка: Дані подано як середнє ± стандартне відхилення або медіана [Q1; Q3].

Демографічні дані особливо не різнилися у групах TIMI. Медіана віку була найбільшою у групі TIMI 0 — 70,00 років, однак міжквартильні інтервали в усіх групах є подібними. Середні значення ІМТ також були близькими, за винятком нижчого показника у невеликій групі TIMI 1. Тому за описовими даними вік та ІМТ не демонстрували такого послідовного градієнта між категоріями TIMI, як тривалість ішемії.

Тривалість гострої ішемії та ступінь відновлення кровотоку зображено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Тривалість гострої ішемії залежно від ступеня кровотоку TIMI

Група	**Середнє ± SD, год**	**Медіана [Q1; Q3], год**
TIMI 3	10,85 ± 7,60	9,00 [4,00; 18,00]
TIMI 2	11,45 ± 6,99	9,00 [5,25; 18,00]
TIMI 1	16,67 ± 11,27	13,50 [9,00; 27,00]
TIMI 0	20,00 ± 10,23	18,00 [9,00; 30,00]

Тривалість гострої ішемії демонструвала впорядкований описовий градієнт: її середнє значення збільшувалося від 10,85 год у групі TIMI 3 до 20,00 год у групі TIMI 0. Медіана становила 9,00 год у групах TIMI 3 і TIMI 2, 13,50 год у групі TIMI 1 та 18,00 год у групі TIMI 0. Тобто прослідковувався зв'язок — чим більше тривалість ішемії, тим вище вірогідність отримати кровотік TIMI 0/1 після стентування.

Втім міжквартильний інтервал у групі TIMI 0 становив 9,00–30,00 год і був ширшим, ніж у групах TIMI 2 та TIMI 3.Тобто феномен no-reflow не є чітко визначеним лише тривалістю ішемії і його не може бути при інфарктах <12 годин. Наші дані це не підтверджують, тому є випадки феномену невідновленого кровотоку і у відносно «нетривалих» інфарктах. Значення також мають вихідна морфологія ураження (чи це оклюзія, чи субоклюзія), тромботичне навантаження (але це більше вже дистальної емболізації як компонента патогенезу), кардіогенний шок, анатомія коронарного русла та інші клінічні характеристики.

Ми проаналізували тривалість ішемії в підгрупі пацієнтів із кардіогенним шоком (рис. 3.1).

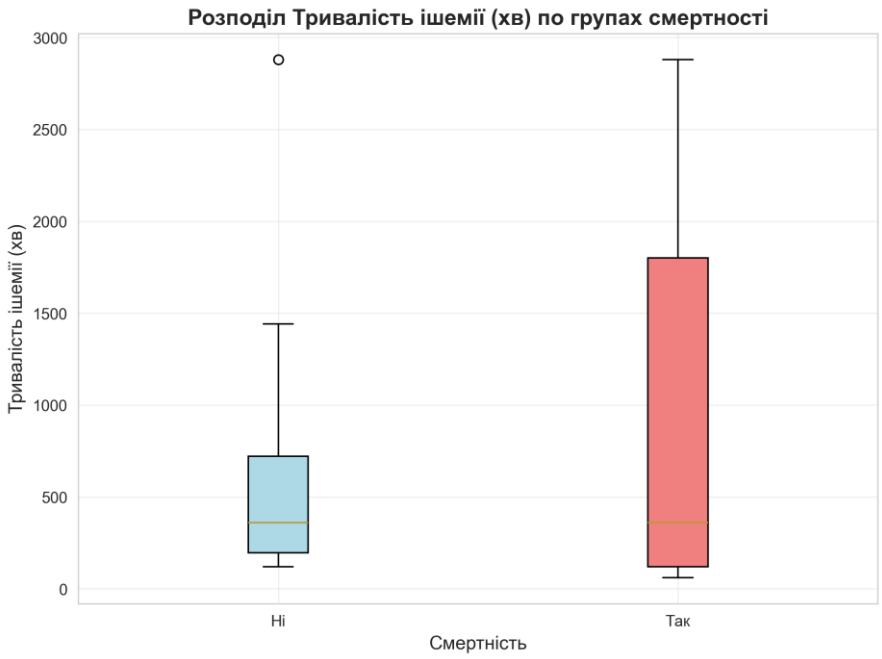


Рисунок 3.1 – Кореляція тривалості ішемії зі смертністю

Медіана часу (рис. 3.2) у підгрупі КШ склала 6 годин (360,00 хв), середнє значення — до 12 годин (699,18 хв).

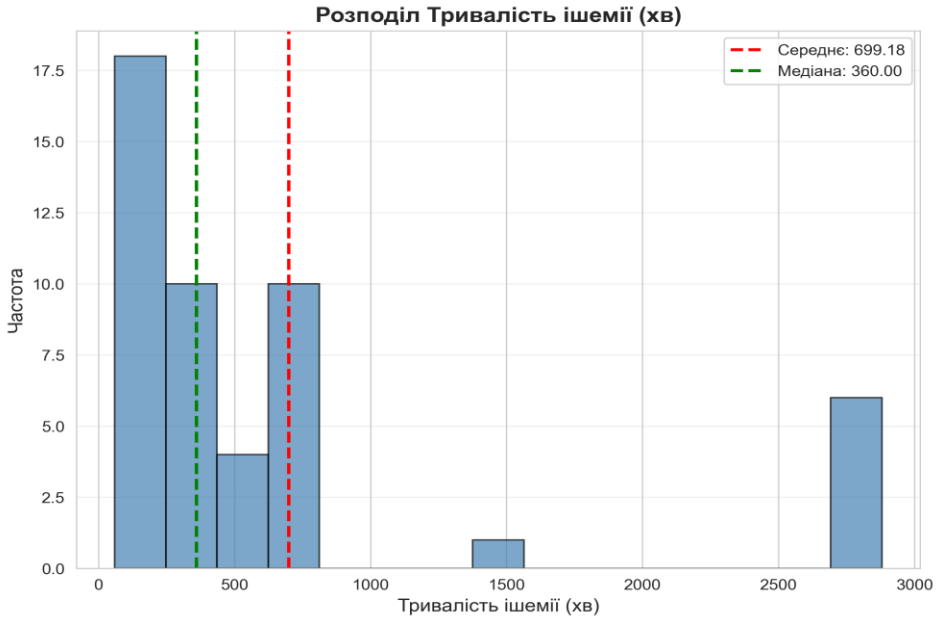


Рисунок 3.2 – Розподіл тривалості ішемії у пацієнтів із КШ

3.3 Статистичний аналіз груп TIMI 0 – TIMI 3

За даними медіанного аналізу побудовано **box-diagram** (рис. 3.3).

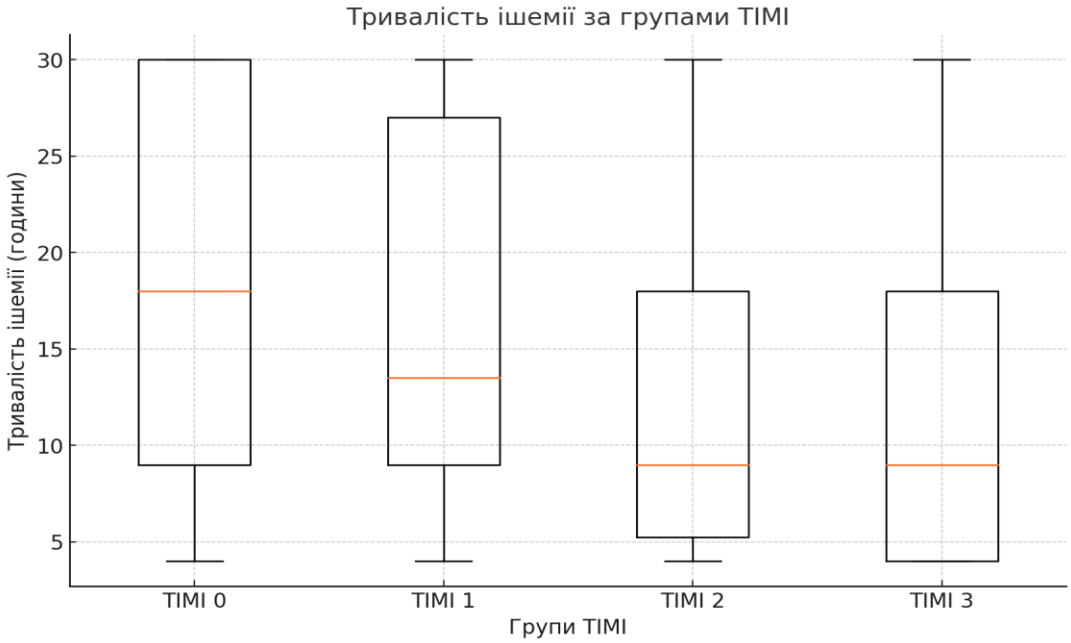


Рисунок 3.3 – Порівняльна статистика тривалості ішемії та кровотоку TIMI

Представлений рис. 3.3 демонструє порівняльну статистику тривалості ішемії (часу до лікування) для кожної групи пацієнтів (TIMI 0, 1, 2, 3) залежно від результатів їх лікування після стентування.

Кожен прямокутник (box) представляє дані для певної групи (TIMI 0, 1, 2 і 3). Цей графік вказує, де розташована більшість значень для цієї групи. Вона охоплює від 25 до 75% усіх значень у групі. Це «міжквартильний діапазон» (IQR).

Лінія всередині прямокутника показує медіану — це середина даних, тобто половина пацієнтів у групі мала тривалість ішемії більше за цю лінію, а половина — менше.

Whiskers — лінії, які виходять з верхньої та нижньої частини прямокутника, показують мінімальні та максимальні значення, які не є «викидами». Вони показують діапазон значень, які можна вважати типовими для групи. Зауважимо, що «викидів» у нашому досліджені немає. Ці викиди — пацієнти, у яких тривалість ішемії була екстремально великою або маленькою порівняно з рештою. Такі викиди не спостерігалися.

Міжквартильний діапазон (IQR) $IQR = Q_3 - Q_1$.

Міжквартильний діапазон (IQR) — це різниця між 75-м процентилем (Q_3) і 25-м процентилем (Q_1). Він показує, як розподілені середні 50% значень у наборі даних.

IQR дозволив нам оцінити варіабельність даних у кожній групі TIMI. Чим більший IQR, тим більший розкид значень тривалості ішемії, що може свідчити про значну різницю між пацієнтами в групі. Якщо IQR невеликий, це означає, що більшість значень лежать близько до медіани.

IQR дозволив зрозуміти, наскільки рівномірно розподілена тривалість ішемії в кожній групі. Це дозволило оцінити варіабельність впливу часу ішемії на результати лікування.

Результати для кожної групи TIMI:

TIMI 0: IQR = 30–9 = 21 година;

TIMI 1: IQR = 30–9 = 21 година;

TIMI 2: IQR = 12–6 = 6 годин;

TIMI 3: IQR = 12–6 = 6 годин.

У нашому випадку групи TIMI 2 і TIMI 3 мають значно менший IQR (6 годин) порівняно з групами TIMI 0 і TIMI 1 (21 година), що свідчить про більш рівномірний розподіл часу ішемії в групах з кращими результатами.

Тест Краскела-Волліса (Kruskal-Wallis)

Цей тест використовувався для порівняння кількох груп (у нашому випадку чотирьох груп TIMI) на предмет того, чи існують статистично значущі відмінності між їх медіанами. Тест Краскела-Волліса не передбачає нормального розподілу даних, що робить його ідеальним для аналізу клінічних даних із нерівномірним розподілом.

Тест Краскела-Волліса обчислюється за формулою (3.1):

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^{k} \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1) \qquad (3.1)$$

де: N — загальна кількість спостережень, k — кількість груп, R_i — сума рангів у i-тій групі, n_i — кількість спостережень в i-тій групі.

Тест Краскела-Волліса — це непараметричний тест, що використовується для порівняння кількох груп, коли дані *можуть не відповідати нормальному розподілу*. Він оцінює, чи є статистично значущі відмінності між медіанами кількох груп.

Тест допоміг *визначити, чи існували відмінності* у тривалості ішемії між групами TIMI. Якщо значення H є досить великим і p-значення (p-value) нижче за 0,05, це означає, що були статистично значущі відмінності між групами.

Результат тесту Краскела-Волліса: $H = 20{,}84; p - \text{значення} = 0{,}00011$, дозволив нам з високою впевненістю сказати, що тривалість ішемії впливає на результати стентування. Також це свідчило про необхідність відхилення нульової гіпотези вказуючи на те, що різні групи TIMI мають суттєві відмінності у тривалості ішемії, що може бути ключовим фактором для прогнозування результатів лікування.

Попарний аналіз медіан (тест Манна-Уїтні) (3.2):

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1+1)}{2} - R_1 \quad (3.2)$$

де: n_1 і n_2 — розміри двох груп, R_1 — сума рангів для першої групи.

Тест Манна-Уїтні — це *непараметричний тест для порівняння двох незалежних груп*. Він використовується, коли *не можна припускати нормальний розподіл* даних, і оцінює, чи є відмінності в розподілах двох груп.

Тест дозволив нам порівнювати пари груп, щоб визначити, чи є статистично значущі відмінності між медіанами тривалості ішемії у різних групах TIMI. Попарні порівняння виявляють конкретні групи, де існують відмінності, що дозволило краще зрозуміти, як час ішемії впливає на результат.

Результати тесту Манна-Уїтні:

TIMI 0 vs TIMI 1: $p = 0{,}506$ (немає статистично значущих відмінностей). Це означає, що тривалість ішемії в групах TIMI 0 і TIMI 1 подібна, і час ішемії не є ключовим фактором для пояснення різниці в результатах між цими групами.

TIMI 0 vs TIMI 2: $p = 0{,}0027$ (значущі відмінності). Цей результат показує, що пацієнти в групі TIMI 2 мали значно коротший час ішемії порівняно з пацієнтами в групі TIMI 0, що підтверджує важливість часу ішемії для успіху лікування.

TIMI 0 vs TIMI 3: $p = 0{,}000011$ (значущі відмінності). Пацієнти в групі TIMI 3 мали значно коротший час ішемії, що свідчило про вирішальний вплив раннього втручання на результат лікування.

Попарний аналіз медіан допоміг чітко ідентифікувати групи, де тривалість ішемії є ключовим фактором у досягненні кращих результатів. Ми змогли зробити висновок, що скорочення часу ішемії в групах з кращими результатами (TIMI 2 і TIMI 3) сприяє значному поліпшенню стану пацієнтів після стентування.

Попарний аналіз за допомогою тесту Манна-Уїтні показав відсутність значущих відмінностей між групами TIMI 0 і TIMI 1. Це могло бути пов'язано з тим, що пацієнти в обох групах отримували втручання на пізніх стадіях ішемії, що робить результати лікування подібними. Іншими словами, тривалість ішемії, яка залишається значною в обох групах, не є визначальним фактором для суттєвих відмінностей у клінічних результатах між ними.

Попарний аналіз дисперсій (тест Левена)

Цей тест дозволив оцінити рівність варіабельності між кількома групами. У нашому випадку тест Левена використовувався для перевірки того, чи є варіабельність часу ішемії однаковою між різними групами TIMI (3.3):

$$W = \frac{(N-k)}{(k-1)} \cdot \frac{\sum_{i=1}^{k} n_i (Z_{i\cdot} - Z_{\cdot\cdot})^2}{\sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} (Z_{ij} - Z_{i\cdot})^2} \quad (3.3)$$

де: N — загальна кількість спостережень, k — кількість груп, n_i — кількість спостережень у i-тій групі, Z_{ij} — відхилення кожного спостереження від медіани.

Тест Левена *перевірив*, чи є статистично *значущі відмінності у варіабельності* (дисперсіях) між групами, він дозволив оцінити наскільки рівномірно розподілена тривалість ішемії у різних групах TIMI. У випадку великої різниці між дисперсіями можна зробити висновок, що тривалість ішемії варіюється більш нерівномірно в одній групі порівняно з іншою.

Результати тесту Левена:

TIMI 0 vs TIMI 1: $p = 0{,}790$ (немає значущих відмінностей). Це означає, що варіабельність тривалості ішемії в цих групах подібна, і обидві групи мають схожий розкид часу ішемії.

TIMI 0 vs TIMI 2: $p = 0{,}021$ (значущі відмінності). Це вказує на те, що група TIMI 0 мала більшу варіабельність тривалості ішемії порівняно з групою TIMI 2, що може пояснювати відмінності в результатах лікування.

TIMI 0 vs TIMI 3: $p = 0{,}011$ (значущі відмінності). Група TIMI 0 також мала більшу варіабельність у порівнянні з групою TIMI 3, що свідчить про те, що пацієнти в групі TIMI 3 отримували втручання більш своєчасно і стабільно.

Попарний аналіз дисперсій дозволив оцінити не лише середній час ішемії, але й стабільність втручання. Вища варіабельність у групі TIMI 0 означає, що пацієнти отримували медичну допомогу на різних етапах ішемії, що і вплинуло на їх результати. У групах TIMI 2 і TIMI 3 варіабельність значно менша, що свідчить про своєчасне та стандартизоване втручання, яке призвело до кращих результатів.

3.4 Реваскуляризація пацієнтів із STEMI в підгостру стадію інфаркту міокарда. Особливості проведення реперфузійних заходів у пацієнтів з тривалим періодом гострої ішемії (>24 годин)

Серед 160 пацієнтів із гострим коронарним синдромом із STEMI-патерном ЕКГ у 22 осіб (13,75%) час від початку гострої ішемії до моменту реваскуляризації перевищував 24 години. За часовим інтервалом госпіталізації пацієнти були розподілені на дві групи: I група (період 24–48 годин) — 13 пацієнтів (59,1%) та II група (період >48 годин) — 9 пацієнтів (40,9%).

Клініко-демографічна характеристика та коморбідний профіль пацієнтів наведено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Клініко-демографічна характеристика досліджуваних груп

Клінічний параметр	**I група (24–48 год, n=13)**	**II група (>48 год, n=9)**	**p**
Середній вік (M ± m)	69,62 ± 2,31	75,25 ± 2,84	0,142*
Чоловіча стать	69,2% (9)	55,6% (5)	0,662**
Тютюнокуріння	30,8% (4)	33,3% (3)	> 0,999**
Цукровий діабет II типу	53,8% (7)	66.7% (6)	0,642**
Артеріальна гіпертензія	46,2% (6)	66.7% (6)	0,387**
Кардіогенний шок SCAI stage D/E	61,5% (8)	100,0% (9)	0,054**

Примітка: Дані наведено у вигляді M ± m, де M — середнє арифметичне, m — стандартна помилка середнього. * — для порівняння кількісних показників застосовано t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок; ** — для порівняння якісних показників застосовано двобічний точний критерій Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Характерно, що усі пацієнти другої групи та більшість першої перебували у стані кардіогенного шоку. Усім пацієнтам виконували первинне PCI з імплантацією стент-систем із лікарським покриттям. Етапи ендоваскулярного втручання включали аспіраційну тромбектомію, балонну предилатацію та оптимізацію стента за допомогою постдилатації.

Статистичний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнтів кореляції Пірсона/Спірмена, критерію χ^2, відношення шансів (OR), абсолютної (ARR) та відносної (RRR) редукції ризику. Це дозволило нам оцінити ступінь взаємної залежності двох змінних. Одночасно обчислювалося **p-value** для визначення статистичної значущості отриманого зв'язку. Важливо, що це було зроблено *«на рівні пацієнта»*. Це принципово, оскільки кореляція як статистичне поняття вимагає наявності варіації в обох змінних. Якщо ж ми використовуємо лише усереднені значення (наприклад, «середній вік» або «середній ІМТ» для групи), то ми втрачаємо всю внутрішню змінність між пацієнтами, та, як наслідок, втрачаємо можливість знайти будь-який зв'язок між змінними.

Натомість аналізуючи попарні співвідношення в усіх пацієнтів одночасно, ми змогли дати відповідь на запитання: «*Якщо в одного пацієнта є ознака А, чи частіше в нього зустрічається ознака Б?»*

Такий підхід дозволив нам виявити зв'язки між демографічними факторами і перебігом захворювання чи результатами лікування, які були б неможливі при аналізі лише групових середніх. Це — основа для:

- персоніфікованих прогнозів;
- оцінки факторів ризику;
- та формування гіпотез для подальших клінічних досліджень.

Проведення коронарографії та стентування проводилось за стандартними методиками трансрадіального та трансфеморального доступу. В процесі інтервенції були застосовані наступні техніки: балонна предилатація (первинне розширення місця стенозу коронарної артерії за допомогою балонного катетера перед імплантацією стента), пряме стентування (імплантація стент-системи у зону ураження артерії без попередньої

предилатації), постдилатація (додаткове розширення стента з метою його повного розширення та досягнення мінімально необхідного об’єму в певній ділянці судини), аспіраційна тромбектомія (механічне видалення тромботичних мас із просвіту ІЗА за допомогою спеціального мануального катетера).

Аналізуючи пацієнтів з «пізньою» госпіталізацією, можна відзначити, що найчастішою інфаркт-залежною артерією в обох групах була передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії (ЛКА) — 46,2% в І групі та 44,4% в ІІ групі. В одному клінічному випадку І групи зафіксовано гостру оклюзію стовбура ЛКА. На жаль випадок був летальним. Морфологічно тотальна гостра оклюзія (TIMI 0) спостерігалася у 53,8% пацієнтів І групи та у 100% пацієнтів ІІ групи, де прояви ішемії тривали понад 48 годин. Проксимальний рівень тромботичної оклюзії домінував в І групі (61,5%), тоді як у ІІ групі відзначено більшу гетерогенність із дистальним ураженням русла (11,1%). Частота багатосудинного ураження вінцевого русла була однаково високою в обох когортах (69,2% та 66,7% відповідно). В табл. 3.8 наведено застосовані методики операції.

Таблиця 3.8 – Інтервенційні техніки та особливості ЧКВ у досліджуваних групах

Інтервенційна методика	**І група (24–48 год, n=13)**	**ІІ група (>48 год, n=9)**	***p****
Балонна предилатація	69,2% (9)	88,9% (8)	0,360
Балонна постдилатація	23,1% (3)	44,4% (4)	0,376
Аспіраційна тромбектомія	23,1% (3)	44,4% (4)	0,376

Примітка: * — розраховано за точним критерієм Фішера. Статистично значущої різниці між групами за частотою застосування ендоваскулярних методик не виявлено (p > 0,05).

Результати відновлення епікардіального кровотоку безпосередньо після стентування за шкалою TIMI продемонстрували вкрай незадовільну картину (табл. 3.9). Навіть в першій групі (24–48 год) більш ніж половина випадків

мала TIMI 0. Оптимальний кровотік (TIMI 2/3) було досягнуто лише в 30,8% випадків і лише в першій групі. Таким чином, самостійна реперфузія у пацієнтів із тривалістю інфаркту понад 24 години може бути досить невизначеною.

Таблиця 3.9 – Стан епікардіального кровотоку TIMI після стентування ІЗА (до застосування додаткових методик)

Рівень кровотоку за шкалою TIMI	**I група (24–48 год, n=13)**	**II група (>48 год, n=9)**	**p**
TIMI 0 (відсутність перфузії)	53,8% (7)	88,9% (8)	0,172*
TIMI 1 (мінімальний кровотік)	7,7% (1)	11,1% (1)	> 0,999*
TIMI2 (субоптимальний кровотік)	7,7% (1)	0,0% (0)	> 0,999*
TIMI 3 (повноцінний кровотік)	30,8% (4)	0,0% (0)	0,121*

Примітка: * — двобічний точний критерій Фішера для бінарних порівнянь

У процесі дослідження проаналізовано клінічний профіль, особливості анамнезу, ангіографічні дані пацієнтів з метою виявлення значущих кореляцій. При проведенні кореляційного аналізу в I групі (24–48 год) виявлено наступні закономірності:

1. У пацієнтів із супутнім цукровим діабетом рідше вдавалося досягнути оптимального кровотоку після стентування (коефіцієнт кореляції 0,580, помірна негативна кореляція; p-value 0,0376).

2. Розвиток кардіогенного шоку мав сильну негативну кореляцію з рівнем ураження. Тобто чим проксимальніше оклюзія, тим частіше пацієнти перебували у стані КШ.

3. Анатомічна наявність повної гострої оклюзії суворо корелювала з незадовільним кровотоком після стентування, тоді як при вихідній субоклюзії шанси на успіх були достовірно вищими (коефіцієнт кореляції -0,809, сильна негативна кореляція; p-value 0,0008).

4. Наявність кардіогенного шоку суттєво асоційована з гіршим відновленням кровотоку після стентування (коефіцієнт кореляції -0,730, сильна негативна кореляція; p-value 0,0046).

Вагомими кореляційними показниками для групи пацієнтів з тривалістю понад 48 годин ішемії були наступні:

1. При дистальних ураженнях рідше застосовувалася аспірація тромбів (-0,894, сильна негативна кореляція; p-value 0,0011) (через високий ризик травматизації дрібних судин).

2. За наявності множинного ураження рідше проводилася постдилатація (-0,791, сильна негативна кореляція; p-value 0,00112).

Висновки до Розділу 3

1. У досліджуваній когорті оптимальний кровотік TIMI 3 після стентування досягнуто у 59,38% пацієнтів, тоді як TIMI 0–1 зареєстровано у 26,25%. Групи з нижчим ступенем відновлення кровотоку характеризувалися більшою тривалістю гострої ішемії, вищою частотою кардіогенного шоку та повної оклюзії інфаркт-залежної артерії. Найбільш послідовним описовим градієнтом було збільшення медіани тривалості ішемії від 9,00 год при TIMI 3–2 до 13,50 год при TIMI 1 і 18,00 год при TIMI 0. Ці результати обґрунтовують подальшу перевірку тривалості ішемії як незалежного предиктора неоптимального відновлення кровотоку в багатофакторній моделі.

2. Аналіз медіани показав, що пацієнти з кращими результатами (TIMI 2 і TIMI 3) мали коротший час ішемії (9 годин) порівняно з пацієнтами групи TIMI 0 (18 годин). Це доводить, що пацієнти, яким було надано медичну допомогу швидше, мали кращі результати після стентування.

3. Групи TIMI 2 і TIMI 3 мали однаковий і невеликий IQR (6 годин), що свідчить про більш стабільний і рівномірний час втручання. Навпаки, групи TIMI 0 і TIMI 1 мали значно більший IQR (21 година), що вказує на велику варіабельність часу до втручання.

4. Відхилення нульової гіпотези на основі результатів тесту Краскела-Волліса ($H = 20.84,\ p = 0.00011$ вказує на наявність значущих відмінностей між групами. Це доводить, що тривалість ішемії є важливим фактором, який впливає на успіх стентування, і є суттєві відмінності у часі ішемії між пацієнтами різних груп TIMI.

5. Попарний аналіз медіан між групами показав значущі відмінності між групами TIMI 0 і TIMI 2 ($p = 0{,}0027$) та TIMI 0 і TIMI 3 ($p = 0{,}000011$), що свідчить про значно коротший час ішемії в групах з кращими результатами (TIMI 2 і TIMI 3). Однак між групами TIMI 0 і TIMI 1 значущих відмінностей не було ($p = 0{,}506$), що свідчить про схожість результатів для цих груп.

6. Попарний аналіз дисперсій виявив значущі відмінності між групами TIMI 0 і TIMI 2 ($p = 0{,}021$) та TIMI 0 і TIMI 3 ($p = 0{,}011$), що свідчить про більшу варіабельність тривалості ішемії в групі TIMI 0. У групах TIMI 2 і TIMI 3 варіабельність була меншою, що свідчить про більш стандартизований час втручання.

7. Ключовий висновок полягає в тому, що тривалість ішемії мала значний вплив на результати стентування. Пацієнти, які отримували своєчасне втручання, як показано для груп TIMI 2 і TIMI 3, мали значно кращі результати, ніж ті, кому проводилося втручання з більшим терміном гострої ішемії.

8. Варіабельність часу ішемії також була важливим показником. Стабільність і короткий час ішемії в групах TIMI 2 і TIMI 3 сприяли кращим клінічним результатам.

9. Частота виникнення феномену невідновленого кровотоку збільшується залежно від тривалості періоду гострої ішемії.

Результати дослідження знайшли відображення в наступних наукових публікаціях:

1. Сало, С. В., Шпак, С. С., & Шумаков, В. О. (2023). Вплив тривалості гострої ішемії міокарда на результати реперфузійних заходів у пацієнтів зі STEMI. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *31*(4), 114–120. https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(04)/SSh065-114120.

2. Сало, С.В., Шпак, С.С., Мірзоєв, С.Ф., Аббасова, Х.А., Ковтун, С.С. (2026). Багатоетапне лікування вагітної з клапанною патологією та тромбозом стовбура лівої коронарної артерії. *Український кардіологічний журнал*, *33*(3), 57-63. https://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.3.5763.

РОЗДІЛ 4
ВИЗНАЧЕННЯ ДЕТЕРМІНАНТІВ УСПІШНОСТІ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ STEMI

Інтервенційне втручання при STEMI є основним реперфузійним заходом в лікуванні ІМ, безпосередні ангіографічні результати якого є важливим критерієм оцінки успішності втручання. Розуміння того, як вплине застосування стандартних інтервенційних методик (предилатація, тромбоаспірація, постдилатація) на успішність ЧКВ, відіграє важливу роль в намаганні досягнути вищої градації кровотоку за шкалою TIMI та MBG.

До ознак успішного ЧКВ відносили досягнення кровотоку TIMI 2–3, резидуальний стеноз не більше ніж 20%, відсутність дистальної емболізації, гемодинамічно значущої дисекції та гострого тромбозу стента.

В цьому розділі розглядаються найбільш статистично значущі кореляції клінічних та інтраопераційних первинних даних, які вплинули на результат реваскуляризації при ЧКВ. Представлено методики базової кореляції та багатофакторного регресійного аналізу демографічних, клінічних та ангіографічних даних в досліджуваній когорті пацієнтів. Описано найбільш вагомі взаємозв’язки в групі Пацієнтів із STEMI. Визначено залежні та незалежні змінні в первинних даних пацієнтів. До залежних віднесено градацію кровотоку TIMI, до незалежних — демографію (вік, стать, індекс маси тіла), клінічні дані (наявність кардіогенного шоку, час від появи симптомів до реперфузії, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння), інтервенційні методики (предилатація, тромбоаспірація, постдилатація).

Метою цього розділу було визначити клінічні, ангіографічні та процедурні показники, асоційовані зі ступенем кровотоку TIMI після стентування ІЗА.

Як результативну змінну розглянуто градацію TIMI 0–3. До потенційних детермінантів належали вік, стать, індекс маси тіла, куріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, кардіогенний шок, тривалість ішемії, локалізація і

ступінь ураження ІЗА, багатосудинне ураження, предилатація, постдилатація та тромбоаспірація.

У тексті силу зв’язку уніфіковано за модулем коефіцієнта:

- <0,20 — дуже слабка;
- 0,20–0,39 — слабка;
- 0,40–0,59 — помірна;
- 0,60–0,79 — сильна;
- ≥0,80 — дуже сильна.

Загальнокогортний аналіз — для усіх груп TIMI.

У таблиці 4.1 наведено повний опис значущих кореляцій.

Таблиця 4.1 – Статистично значущі кореляції у загальній когорті

Пара показників	**r**	**p**	**Зміст виявленого зв’язку**
Стать — цукровий діабет	0,279	0,001	За прийнятого кодування жіноча стать частіше поєднувалася з цукровим діабетом
Вік — куріння	−0,265	0,0013	Зі збільшенням віку частота куріння зменшувалася; куріння частіше реєстрували у молодших пацієнтів
Вік — багатосудинне ураження	0,190	0,018	У старших пацієнтів частіше виявляли ураження більше ніж однієї коронарної артерії
Куріння — предилатація	0,189	0,023	У курців предилатацію застосовували частіше
Куріння — артеріальна гіпертензія	0,191	0,029	У курців частіше реєстрували артеріальну гіпертензію
ІМТ — тромбоаспірація	0,235	0,029	За більшого ІМТ тромбоаспірацію застосовували частіше
Цукровий діабет — артеріальна гіпертензія	0,414	<0,001	Цукровий діабет частіше поєднувався з артеріальною гіпертензією
Цукровий діабет — тривалість ішемії	0,245	0,004	У пацієнтів із цукровим діабетом період гострої ішемії був довшим

Продовження таблиці 4.1

Пара показників	**r**	**p**	**Зміст виявленого зв'язку**
Цукровий діабет — кардіогенний шок	0,167	0,049	Кардіогенний шок частіше реєстрували за наявності діабету; зв'язок дуже слабкий і граничний за *p*
Цукровий діабет — TIMI після стентування	-0,292	0,001	За наявності діабету після стентування частіше спостерігали нижчу градацію TIMI
Тривалість ішемії — кардіогенний шок	0,223	0,005	Зі збільшенням тривалості ішемії частота кардіогенного шоку зростала
Тривалість ішемії — субоклюзія ІЗА	0,231	0,004	Триваліша ішемія частіше поєднувалася із субоклюзією ІЗА
Тривалість ішемії — TIMI після стентування	-0,412	<0,001	Чим довшим був період ішемії, тим нижчою була градація TIMI після стентування
Кардіогенний шок — TIMI після стентування	-0,382	<0,001	У пацієнтів із кардіогенним шоком частіше отримували нижчу градацію TIMI
Рівень — ступінь ураження ІЗА	0,197	0,014	Клінічний напрям зв'язку неможливо однозначно визначити до звірки кодування та вихідного коефіцієнта
Тромбоаспірація — оклюзія ІЗА	0,203	0,011	За оклюзії ІЗА тромбоаспірацію виконували частіше
TIMI після стентування — ступінь ураження	-0,328	<0,001	За оклюзії ІЗА відновлення кровотоку за TIMI було гіршим, ніж за субоклюзії
TIMI після стентування — предилатація	-0,215	0,007	У випадках застосування предилатації частіше спостерігали нижчий TIMI після втручання
TIMI після стентування — тромбоаспірація	-0,176	0,027	У випадках застосування тромбоаспірації частіше спостерігали нижчий TIMI; зв'язок був дуже слабким

Серед наведених даних найбільш тісний зв'язок виявився між парою «тривалість ішемії – TIMI після стентування». Це підтверджується висновками

попереднього розділу: чим пізніше від моменту початку інфаркту проведено реканалізацію, тим гірше кровотік TIMI після стентування ІЗА. (r=-0,412; p< 0,001).

Тривалість ішемії позитивно корелювала з кардіогенним шоком (r=0,223; p=0,005) і субоклюзійним ураженням ІЗА (r=0,231; p=0,004).

Спостерігалася очікувана залежність більш комплексного ураження коронарних артерій у старших вікових групах, адже старіння є відомим фактором ризику серцево-судинних захворювань.

Виконання предилатації та тромбоаспірації було пов’язане з нижчими значеннями TIMI. Ці результати не слід трактувати як доказ несприятливого ефекту методик, оскільки вони частіше застосовуються при складнішій анатомії, наявності коронарного атеросклерозу повній оклюзії та значному тромботичному навантаженні. Ймовірним поясненням є змішування за показаннями, яке має бути враховане в багатофакторній моделі.

Більшість досліджуваних мали цукровий діабет (74,82%). При чому жінки частіше (коефіцієнт кореляції 0,279; слабка позитивна кореляція; p-value 0,001). Треба зазначити, що жінок у нашому дослідженні було значно менше, ніж чоловіків (29,38 проти 70,62%). Зниження інсуліну призводить до зменшення синтезу інсуліноподібного фактора росту I та до подальшого зниження продукції білків, необхідних для нейротрофізму [6], через що пацієнти можуть довго відчувати або відносно слабкий біль, або повністю його відсутність і поступати вже з клінічною картиною набряку легень. Через це група пацієнтів також мала гірші показники TIMI після ЧКВ (коефіцієнт кореляції -0,292, слабка негативна кореляція; p-value 0,001) з розвитком кардіогенного шоку (коефіцієнт кореляції 0,167, слабка позитивна кореляція; p-value 0,049). Складно виділити першопричину — тривалість ішемії або ЦД в етіопатогенезі прогресування серцевої недостатності. Проте поєднання цих станів є групою високого ризику no-reflow. Пацієнти з діабетом частіше мали мікросудинну дисфункцію, яка також перешкоджала повному відновленню кровотоку.

Асоціація цукрового діабету з нижчим TIMI, довшою ішемією та кардіогенним шоком формує клінічно несприятливий профіль.

Отримані дані чітко демонструють зв’язок анатомії з клінікою. Морфологія ураження та ступінь прогресування набряку на рівні ділянки судини впливають і на тривалість догоспітального часу, і на результат стентування.

Чим дистальніше було ураження в ІЗА, тим частіше це була оклюзія, і, навпаки, чим проксимальніше — тим частіше субоклюзія (коефіцієнт кореляції: -0,202; слабка негативна кореляція; p-value 0,010). Анатомічно дистальні відділи за законами дихотомії мають менший діаметр. Дистальний кровотік супроводжується меншою гемодинамічною напругою зсуву. Розчинити сформований тромб у цих ділянках стає менш вірогідним. Протилежна кореляція щодо проксимального рівня пояснюється зворотними механізмами, тобто більшою напругою зсуву та більшим потоком крові, які з великою ймовірністю частково реканалізують «свіжий» тромб.

Тривалість ішемії та кровотік TIMI представлено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Тривалість ішемії залежно від кровотоку TIMI після стентування

Група	**n**	**Мінімум, год**	**Медіана, год**
TIMI 0	37	1	18,0
TIMI 1	7	4	13,5
TIMI 2	24	1	9,0
TIMI 3	96	1	9,0

Медіана тривалості ішемії становила 9,0 год у групах TIMI 3 і TIMI 2, збільшувалася до 13,5 год у групі TIMI 1 та досягала 18,0 год у групі TIMI 0. Кровотік TIMI 3/2 після 9-годинного інфаркту можна вважати успішним завершенням процедури. Попри те, що вже після двох годин гострої ішемії відбуваються суттєві запальні та пошкоджувальні процеси, більшість пацієнтів мали позитивний результат. І навпаки, при тривалому перебігу інфаркту, коли ризики кардіогенного шоку зростають, а набряк прогресує,

прослідковувався високий ризик невідновлення кровотоку. Виявлений впорядкований градієнт узгоджується з негативною кореляцією між тривалістю ішемії та ступенем відновлення кровотоку.

За вихідними даними, 15,90% пацієнтів мали тривалість ішемії понад 24 години. Це були пацієнти, які перебували у стані кардіогенного шоку, мали тривалий больовий епізод або життєзагрозливі аритмії (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків), що й слугувало показанням до проведення ЧКВ.

Субоклюзія спостерігалася у 66,04% випадків. Клінічно це були пацієнти, які мали довший період гострої ішемії. Можливо, саме тому медіана часу госпіталізації у досліджуваній когорті склала не менше 9 годин. Таким чином, збереження хоч і мінімального кровотоку по ІЗА супроводжується або меншою вираженістю больового синдрому, або інтермітуючою стенокардією, що й може слугувати поясненням, чому пацієнти пізно звертаються за допомогою. Однак за такої анатомії ураження (субоклюзія) все одно залишається ризик no-reflow.

Підгруповий кореляційний аналіз кожної з груп TIMI

В кожній групі TIMI ми провели відповідний кореляційний аналіз з метою визначення вагомих клінічних особливостей. Отримані дані представлені у вигляді таблиці із зазначенням достовірності та сили кореляції.

Загалом підгруповий аналіз подібний до групового, проте має певні відмінності.

Кореляції у групі TIMI 3

Клінічно — це найсприятливіша група пацієнтів з найкращим відновленням кровотоку. У табл. 4.3 наведено кореляції у пацієнтів цієї групи.

Таблиця 4.3 – Значущі кореляції у пацієнтів із кровотоком TIMI 3

Пара показників	**r**	**p**	**Зміст зв’язку**
Стать — цукровий діабет	0,237	0,023	У групі повного відновлення кровотоку жінки частіше мали цукровий діабет
Вік — куріння	−0,323	0,003	Куріння частіше реєстрували у молодших пацієнтів
Куріння — артеріальна гіпертензія	0,224	0,040	Серед курців частіше реєстрували артеріальну гіпертензію
ІМТ — тромбоаспірація	0,209	0,044	За більшого ІМТ тромбоаспірацію застосовували частіше
Цукровий діабет — артеріальна гіпертензія	0,472	<0,001	Цукровий діабет частіше поєднувався з артеріальною гіпертензією
Тривалість ішемії — оклюзія	−0,317	0,002	За довшої ішемії оклюзію ІЗА реєстрували рідше
Тривалість ішемії — субоклюзія	0,306	0,003	За довшої ішемії субоклюзію ІЗА реєстрували частіше
Рівень ураження — оклюзія	0,281	0,006	Зв’язок рівня ураження з оклюзією залежить від кодування анатомічних сегментів
Рівень ураження — субоклюзія	−0,273	0,008	Напрям є протилежним зв’язку з оклюзією та потребує тлумачення за схемою кодування
Оклюзія — тромбоаспірація	0,244	0,019	За оклюзії ІЗА тромбоаспірацію виконували частіше
Субоклюзія — тромбоаспірація	−0,257	0,013	За субоклюзії ІЗА тромбоаспірацію виконували рідше

У групі TIMI 3 переважали слабкі кореляції, які характеризували супутній клінічний профіль та вибір процедурної тактики. Найтіснішим був зв’язок цукрового діабету з артеріальною гіпертензією. Протилежні кореляції тривалості ішемії з оклюзією і субоклюзією логічно відображають взаємозаперечний характер цих ангіографічних категорій — серед пацієнтів, у яких вдалося досягти TIMI 3, довший перебіг ішемії частіше спостерігали за збереженого мінімального кровотоку через субоклюзію.

Кореляції у групі TIMI 2 (табл. 4.4)

Таблиця 4.4 – Значущі кореляції у пацієнтів із кровотоком TIMI 2

Пара показників	**r**	**p**	**Зміст зв'язку**
Цукровий діабет — артеріальна гіпертензія	0,567	0,011	У пацієнтів із цукровим діабетом частіше була супутня артеріальна гіпертензія
Цукровий діабет — постдилатація	0,839	<0,005	За наявності цукрового діабету постдилатацію виконували частіше
Артеріальна гіпертензія — постдилатація	0,690	<0,005	За наявності артеріальної гіпертензії постдилатацію виконували частіше
Кардіогенний шок — предилатація	−0,483	0,020	У пацієнтів із кардіогенним шоком предилатацію застосовували рідше
Багатосудинне ураження — предилатація	−0,441	0,035	За багатосудинного ураження предилатацію застосовували рідше

У групі TIMI 2 кореляційна структура стосувалася переважно постдилатації та предилатації. Частіше виконання постдилатації у пацієнтів із цукровим діабетом або артеріальною гіпертензією може відображати складнішу морфологію ураження чи недостатній первинний результат розкриття стента. Рідше застосування предилатації при кардіогенному шоку, ймовірно, характеризує прагнення скоротити тривалість процедури або обрати пряме стентування. Проте це не доводить переваги однієї техніки, оскільки аналіз не враховує показання до її вибору.

Кореляції у групі TIMI 1

У групі TIMI 1 статистично підтверджених кореляцій за наданими результатами не встановлено. Малий обсяг підгрупи практично не дозволив отримати стабільні оцінки.

Кореляції у групі TIMI 0 (табл. 4.5)

Таблиця 4.5 – Значущі кореляції у пацієнтів із кровотоком TIMI 0

Пара показників	**r**	**p**	**Зміст зв'язку**
Цукровий діабет — кардіогенний шок	0,657	0,001	У пацієнтів із цукровим діабетом кардіогенний шок спостерігали частіше
Куріння — предилатація	0,378	0,0198	У курців предилатацію застосовували частіше
Куріння — постдилатація	-0,355	0,025	У курців постдилатацію застосовували рідше
ІМТ — тромбоаспірація	0,391	0,018	За більшого ІМТ тромбоаспірацію застосовували частіше
Оклюзія — предилатація	0,343	0,040	За оклюзії ІЗА предилатацію застосовували частіше
Оклюзія — тромбоаспірація	0,161	0,0382	За оклюзії ІЗА тромбоаспірацію застосовували частіше, але зв'язок був дуже слабким
Предилатація — постдилатація	-0,426	0,0095	Після виконання предилатації потреба в постдилатації виникала рідше

Наведені зв'язки описують клінічний профіль і процедурну тактику всередині групи з однаковим результатом TIMI 0.

У групі TIMI 0 найтіснішою була асоціація цукрового діабету з кардіогенним шоком. Це узгоджується з несприятливим клінічним профілем пацієнтів із порушенням мікроциркуляції та тяжкою гемодинамічною нестабільністю.

Методика прекондиціонування супроводжувалася гіршим відновленням TIMI після стентування. Пошкоджений детрит нестабільної бляшки, пристінкові тромботичні нашарування, травма ендотелію — це вірогідні причини дистальної емболізації з неможливістю адекватної мікроциркуляції після імплантації стент системи, що є фактором ризику no-reflow.

Відомо, що рутинне застосування тромбоаспірації не є рекомендованим. В даній роботі її виконання було застосовано лише у 17,95% випадків клінічних ситуацій масивного тромбозу з метою уникнення предилатації як першого етапу реканалізації. Частково спостереження щодо гіршого показника TIMI пов’язано з вихідною тяжкістю пацієнта. Варто зазначити, що тромбоаспірацію частіше застосовували у пацієнтів із надлишковою масою тіла (коефіцієнт кореляції 0,235; p-value 0,029).

Висновки до Розділу 4

1. У загальній когорті найвиразніша асоціація з нижчим ступенем кровотоку TIMI після стентування встановлена для більшої тривалості гострої ішемії (r= -0,412; p< 0,001). Нижчі значення TIMI також корелювали з кардіогенним шоком, оклюзійним ураженням ІЗА та цукровим діабетом.

2. Медіана тривалості ішемії збільшувалася від 9,0 год у групах TIMI 3–2 до 13,5 год при TIMI 1 та 18,0 год при TIMI 0.

3. Зв’язок предилатації і тромбоаспірації з нижчим TIMI, найімовірніше, частково відображає більшу вихідну складність ураження та тяжкість стану пацієнтів.

4. Підгрупові кореляції мають розвідувальний характер і потребують підтвердження на більшій вибірці.

5. Коефіцієнт кореляції -0,412 є статистично значущою негативною кореляцією в парі «Тривалість ішемії – кровотік TIMI». Це означає: чим пізніше відбувається реваскуляризація STEMI пацієнта, тим нижче вірогідність досягнути оптимального коронарного кровотоку, визначеного як TIMI 3, MBG 3.

6. Переважна більшість пацієнтів мала період гострої ішемії до 24 годин. Понад 24 години ішемія тривала лише у 15,9% пацієнтів, які також перебували у стані кардіогенного шоку.

Результати дослідження знайшли відображення в наступних наукових публікаціях:

1. Шпак, С. С., Сало, С. В., Шумаков, В. О., & Кирилюк, А. О. (2025). Детермінанти реваскуляризаційного успіху STEMI пацієнтів. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *33*(3), 37–41. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(3).37-41.

РОЗДІЛ 5
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ STEMI В ПІДГОСТРУ СТАДІЮ ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА СТРАТЕГІЯ ФАРМАКО-ІНВАЗИВНОГО ПОДОЛАННЯ ФЕНОМЕНУ NO-REFLOW

Майже чверть пацієнтів із STEMI перебувають у зоні ризику розвитку феномену невідновленого кровотоку (*no-reflow*) при первинному перкутанному втручанні.

До препаратів, які традиційно використовують в катетеризаційних лабораторіях України при феномені no-reflow, належать аденозин та верапаміл. Аденозин може бути ефективним, але також може призводити до порушення ритму, зокрема атріовентрикулярної блокади та вираженої гіпотонії. Щодо верапамілу, то основний ризик полягає у розвитку гіпотонії та брадикардії. Вагомим компонентом лікування окрім специфічної фармакотерапії є підвищення перфузійного тиску, що може бути досягнено шляхом підтримання належного рівня гемодинаміки та застосування засобів механічної підтримки кровообігу. Патогенетичною рушійною силою no-reflow є набряк міокарда, на який вказані речовини не діють. Часто з першим однократним введенням зазначених препаратів не досягається відновлення кровотоку і, таким чином, оператори вимушені ризикувати гемодинамікою повторно застосовуючи аденозин та / або верапаміл.

5.1 Застосування методики інтракоронарного введення глюкокортикоїдів

У даному розділі ми проаналізували можливості застосування методики інтракоронарного введення глюкокортикоїдів. Нами проведено нерандомізоване порівняльне клінічне дослідження, спрямоване на оцінку ефективності відновлення епікардіального кровотоку у разі феномену no-reflow. Важливо зазначити критерії включення, які стосувались саме цієї

задачі, а також відповідають оптимальному визначенню терміна no-reflow: це кровотік TIMI 0/1 після стентування інфаркт-залежної артерії.

З метою зменшення оператор-залежної ангіографічної оцінки міокардіального блашу, лише визначення no-reflow як TIMI 0/1 після стентування було прийнято до дослідження, адже при такій градації «блаш» відсутній. Подібний підхід зменшує потенційно більшу кількість пацієнтів, яких можна додати до дослідження, але виокремлює найбільш необхідну групу для отримання чітких результатів. Диференційний діагноз феномена no-reflow проведено з дистальною емболією тромботичними масами, дисекцією та різким інтраопераційним закриттям артерії. Наступний ангіографічний запис після стентування мав відповідати кровотоку TIMI 0/1, коли стовпчик контрасту антеградного потоку повністю входить в артерію на всю її ширину, торкаючись обох меж початку артерії, доходить до стента і повністю або частково переривається (допускався вихід за межі стента до 5 мм), не досягаючи дистальних відділів судини.

У попередньому розділі було показано, що головним сигналом вивчення впливу тривалості інфаркту є те, що чим пізніше від початку розвитку клінічних проявів гострої ішемії відбувається реваскуляризація інфаркт-залежної артерії, тим гірше виявляється ангіографічний результат. Отже, склалася ситуація, при якій у пацієнтів у підгостру стадію інфаркту є покази до реваскуляризації (ішемія, що триває, життєзагрозливі аритмії, кардіогенний шок), але успіх такої процедури вкрай низький — отримання TIMI 0/1. Саме тому постало питання: як підвищити ефективність проведення реперфузійних заходів? Виходить так, що після стентування ми отримаємо феномен no-reflow, тобто кровотоку як не було, так і не з’явилось після реваскуляризації. Навпаки, патогенетично запустився процес реперфузійного пошкодження з додатковим притоком іонів кальцію та подальшим прогресуючим пошкодженням клітинних мембран. Ця контраверсійна дія суперечить головному принципу медицини — non nocere. Адже такі пацієнти перебувають у зоні підвищеного ризику розвитку рефрактерного

кардіогенного шоку, формування аневризми ЛШ, смерті. Тому одним із завдань дослідження було вивчити, як введення глюкокортикоїдів може покращити епікардіальний кровотік у тих пацієнтів, у яких ми отримали незадовільний ангіографічний фінальний кровотік.

Цей розділ присвячений висвітленню отриманих нами результатів.

Для оцінювання інтракоронарної глюкокортикоїдної терапії було сформовано окрему ширшу вибірку з усієї когорти, а не лише з підгрупи пізньої реваскуляризації. Таким чином з усього реєстру (n=160) феномен no-reflow виник у 29 пацієнтів, що становило 18,1% від загальної когорти. Пацієнти з no-reflow були розподілені наступним чином:

- Основна група (n=13): селективне інтракоронарне введення метилпреднізолону в дозі 250 мг через мікрокатетер безпосередньо в басейн ІЗА протягом 1 хвилини.
- Контрольна група (n=16): пацієнти без інтракоронарної фармакотерапії.

Оцінку коронарного кровотоку здійснювали за шкалами TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) та MBG (*Myocardial Blush Grade*) у фіксованих ангіографічних проєкціях з однаковою тривалістю серцевого циклу для нівелювання суб'єктивізму оцінки. Статистичний аналіз проводили із розрахунком коефіцієнтів кореляції Пірсона/Спірмена, критерію χ^2, відношення шансів (OR), абсолютної (ARR) та відносної (RRR) редукції ризику.

Медикаментозна терапія перед втручанням для всіх пацієнтів включала: навантажувальну дозу подвійної антитромбоцитарної терапії (тікагрелор 180 мг / клопідогрель 600 мг), статини (розувастатин 40 мг / аторвастатин 80 мг) та низькомолекулярний гепарин у розрахункових дозах.

Оригінальне втручання. Усім учасникам внутрішньокоронарно введено глюкокортикоїди. Спочатку у дистальні відділи судини за місце оклюзії ІЗА заводиться мікрокатетер. Перед введенням препарату відбувається контроль місця положення катетера (необхідно переконатись, що

він у просвіті судини). Підготовка метилпреднізолону у дозі 250 мг. За дотриманням умов стерильності препарат вводиться повільно через мікрокатетер в ІЗА. Контрольна ангіографія через 5 хвилин від початку введення в тій самій проєкції без змін ангуляції С-арки рентген-апарату. Введення препарату відбувалось повільно, протягом 1 хвилини. До та після введення засобу оцінювали артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, ЕКГ для оцінки безпеки препарату. Безпечність препарату визначалася контролем ЧСС та тиску під час процедури, найчастіші побічні явища, такі як алергічні реакції, головний біль, нудота також контролювалися.

Результат: оцінено безпосередні ангіографічні результати за шкалами TIMI та MBG.

Механізм дії метилпреднізолону. Протинабряковий ефект глюкокортикоїдів добре відомий та широко застосований в клінічній практиці. Теоретично відповідно до фармакодинаміки препарату, після його введення має відбуватися насамперед стабілізація клітинних мембран (що запобігає прогресуванню інтерстиціального набряку), зменшення продукції арахідонової кислоти, блокування медіаторів запалення та пригнічення патологічної активності макрофагів. Методика введення аналогічна методиці введення препаратів, рекомендованих Американською асоціацією кардіологів при no-reflow (верапаміл, нікорандил, адреналін, аденозин). Сумніву в тому, що препарати досягають своєї мети в артерії, немає, адже результат підтверджується наочно. Ймовірно, це відбувається шляхом дифузії та осмосу. Доза метилпреднізолону є великою, але вона необхідна для досягнення так званого «негеномного» ефекту ГКК, який полягає у взаємодії препарату з мембраною клітини й запуску біохімічного процесу. При застосуванні такої навантажувальної дози ефект настає швидко, за пару хвилин. «Геномний» же вплив ГКК, коли агент досягає ядра, вимагає декількох годин і в нашому випадку не має великого значення. Якраз одну з найвищих негеномних активностей має метилпреднізолон.

Результати інтракоронарного застосування глюкокортикоїдів. Оцінку ефективності проводили за двома клінічними критеріями. Першим критерієм було повне відновлення мікроциркуляції та епікардіального кровотоку (MBG ≥ 3 та TIMI ≥ 3). І другим критерієм — часткове відновлення кровотоку. За першим жорстким критерієм (ідеальний результат) розподілення даних представлено в таблиці 5.1 (матриця ефективності для критерію MBG ≥ 3 та TIMI ≥ 3).

Таблиця 5.1 – Успішність застосування глюкокортикоїдів до MBG ≥ 3 та TIMI ≥ 3

Група	**Успіх (є кровотік TIMI/MBG 3)**	**Невдача (немає кровотоку)**
Група гормональної терапії	10	3
Контрольна група (без гормонів)	2	14

Характеристика за застосованими статистичними метриками, використаними для аналізу ефективності інтракоронарної гормональної терапії:

Для групи гормональної терапії:

$$p_{гормони} = \frac{a}{a+b} = \frac{10}{10+3} = \frac{10}{13} \approx 0.769 \quad (5.1)$$

Для контрольної групи:

$$p_{контроль} = \frac{c}{c+d} = \frac{2}{2+14} = \frac{2}{16} = 0.125 \quad (5.2)$$

Інтерпретація:

- 0,769 означає, що 76,9% пацієнтів у групі з гормональним лікуванням досягли повного відновлення кровотоку (за MBG і TIMI ≥3);
- 0,125 означає, що лише 12,5% пацієнтів без гормонів досягли такого ж результату.

У результаті статистичного аналізу застосування метилпреднізолону, отримано наступні дані:

- *Частота успіху (Success Rate):* 0,923 означає, що понад 92% пацієнтів, які отримували гормони, досягли щонайменше рівня 2 за обома шкалами. Лише 25% пацієнтів без гормональної терапії досягли того ж самого клінічного результату. Лікування з використанням гормонів має істотно вищу базову ефективність.
- *Відношення шансів (Odds Ratio):* ймовірність досягнення ідеального кровотоку при застосуванні метилпреднізолону у 23,33 раза вища, ніж за стандартної тактики.
- *Абсолютне зниження ризику (ARR):* пряме зниження ризику від несприятливого результату на 67,3% у гормональній групі. Тобто із кожних 100 пацієнтів приблизно 67 додатково отримають позитивний результат завдяки гормонам.

Матрицю ефективності для критерію MBG ≥2 та TIMI ≥2 представлено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Успішність застосування глюкокортикоїдів до TIMI 2

Група	**Успіх (є кровотік TIMI/MBG ≥ 2)**	**Невдача (кровотік TIMI/MBG < 2)**
Група гормональної терапії	12	1
Контрольна група (без гормонів)	4	12

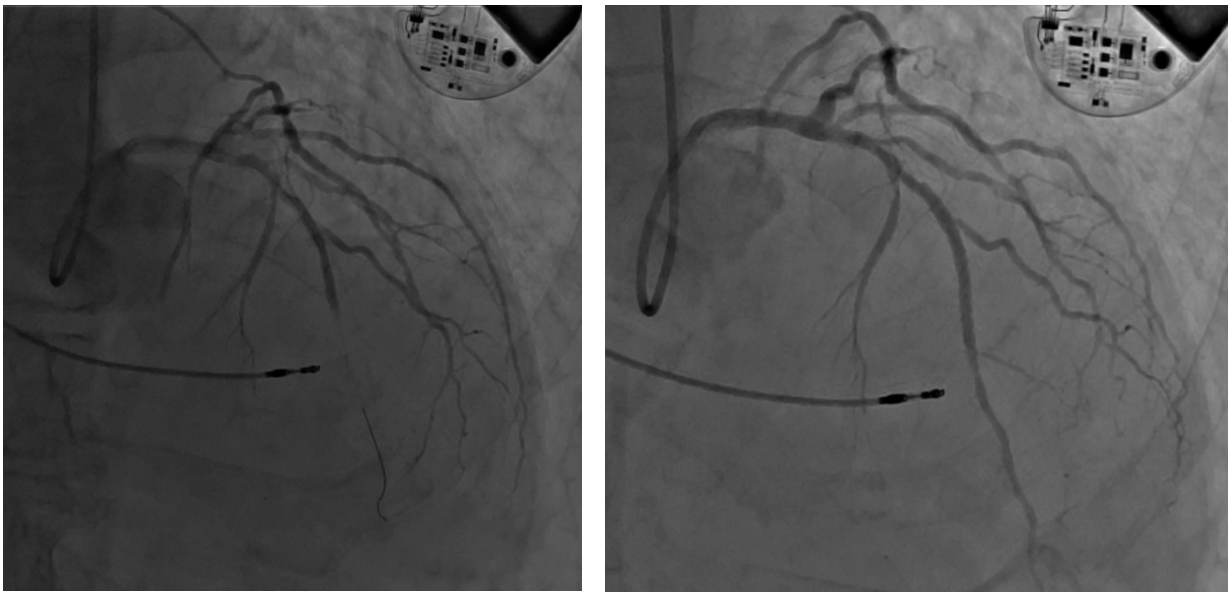
Результати математичного аналізу показали, що шанси на відновлення принаймні мінімально прийнятного епікардіального кровотоку у 36 разів вище у пацієнтів, які отримали метилпреднізолон (табл. 5.2).

Обмеження дослідження. Групи дослідження гормональної терапії є статистично нееквівалентними. Це підтверджено результатами міжгрупового аналізу кореляцій: структура взаємозв’язків між клінічними параметрами в групі з гормональною терапією істотно відрізняється від такої в контрольній групі. Підтвердження отримане через тест Фішера-Z: у 13 парах змінних із понад 70 можливих зафіксовано статистично значущу різницю між коефіцієнтами кореляції.

Аналіз наявної вибірки пацієнтів показав, що навіть 24 години є вже достатньо тривалим терміном для недосягнення оптимального кровотоку, особливо за тривалості ішемії 48 годин. Цікаво, що в жодному випадку тривалої ішемії при ангіографічному дослідженні оклюзії ІЗА ми не спостерігали сформованих колатералей з інших артеріальних басейнів. Це може бути ознакою гостроти процесу (відсутності попередньо наявної хронічної оклюзії) та підтверджувати необхідність відновлення кровотоку. У нашій вибірці при субоклюзії (стеноз 99%) як морфологічному варіанті ураження ІЗА було менше випадків no-reflow. Частота розвитку феномену чітко корелювала з тривалістю гострої ішемії. Зауважимо, що в іноземних публікаціях частота no-reflow коливається в межах 2–44%. Якщо порівняти ці дані з нашими результатами, то для першої групи (24–48 год) показник 30,8% цілком відповідає світовій тенденції. У другій групі (>48 год) частота розвитку no-reflow становила 100%, що значно перевищує показники, наведені в літературі. Але і подібних пацієнтів в ці дослідження майже не включали. Введення метилпреднізолону має стабілізувати клітинні мембрани, що може зменшити розвиток інтерцелюлярного набряку, блокувати адгезію лейкоцитів та пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів. Під час та безпосередньо після інтракоронарного введення метилпреднізолону проводили ретельний моніторинг життєво важливих показників пацієнта (АТ, ЧСС, динаміка ЕКГ). Не зафіксовано випадків погіршення вихідної гемодинаміки, гіпотонії, алергічних реакцій чи проаритмогенного впливу під час введення ГКК. Отримані нами дані є досить обнадійливими: у 76,9% пацієнтів відбулося покращення епікардіального кровотоку. Суттєвим обмеженням було те, що ефективність ГКК не порівнювали з іншими препаратами, які застосовують для лікування no-reflow (верапамілом, нікорандилом), як, наприклад, у дослідженні, присвяченому порівнянню верапамілу та адреналіну. Група контролю отримувала стандартну терапію КШ, що також є патофізіологічним і в лікуванні no-reflow, адже одним з пояснень неможливості заповнення дистальних відділів судини є гемодинамічний колапс через зниження

інотропної функції серця і неможливість компенсаторних систем забезпечити адекватний перфузійний тиск. Подібне дослідження ГКК/верапаміл потребує великої кількості пацієнтів та буде проводитися й надалі.

Феномен no-reflow в ПМШГ ЛКА зображено на рис. 5.1 (до та після введення ГКК).



а ***б***

Рисунок 5.1 – Результат введення глюкокортикоїдів в ПМШГ ЛКА при феномені no-reflow: ***а*** — перед введенням метилпреднізолону (TIMI 0); ***б*** — після введення метилпреднізолону (TIMI 3)

Гемодинаміка контролювалася фармакологічно із застосуванням вазопресорів та інотропів у розрахункових дозах без використання механічної підтримки кровообігу.

Дослідження також підтверджує самостійність феномену no-reflow, на який необхідно впливати окремо, не завершуючи процедуру ЧКВ без фармакологічних спроб відновлення кровотоку. Саме тому в сучасних дослідженнях лікування no-reflow акцент робиться не лише на корекцію гемодинаміки, що, безумовно, є важливим, але й на необхідність окремої фармакотерапії, варіант якої нами було досліджено.

На цей час важко знайти фактор, який зможе знизити як загальну, так і серцево-судинну смертність. В кардіоваскулярній медицині їх не так багато, й основні усі давно застосовуються (ЧКВ, статини тощо). На жаль нам не вдалося шляхом хоч і покращення кровотоку TIMI, якось вплинути на показники смертності в цій групі хворих (рис. 5.2, 5.3). При секційному дослідженні пацієнтів основної групи не було виявлено жодного випадку розриву міокарда ЛШ. Цей факт ми ретельно досліджували, враховуючи здатність ГКК сповільнювати утворення постінфарктного рубця.

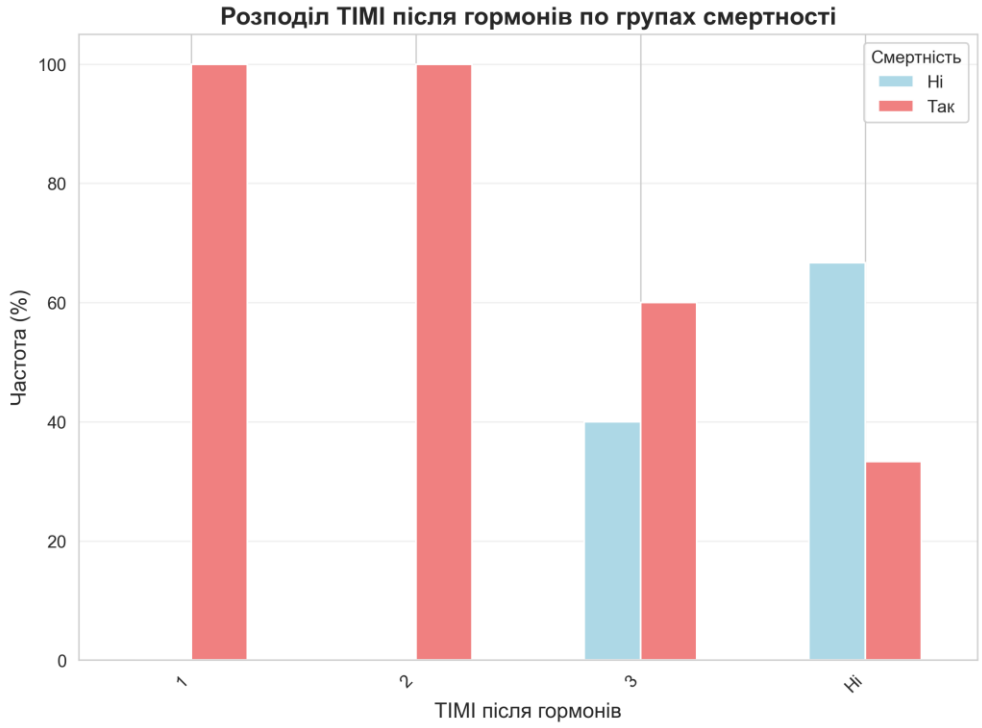


Рисунок 5.2 – Смертність пацієнтів в гормональній групі

Основною причиною смерті переважно була гостра серцево-судинна недостатність, кардіогенний шок.

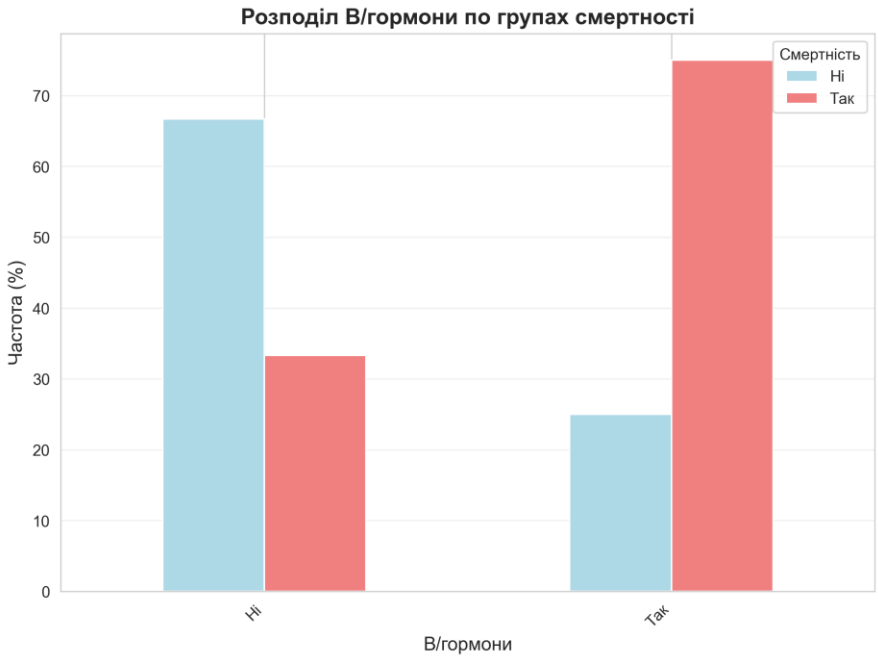


Рисунок 5.3 – Розподіл смертності в гормональній групі

Дані дещо парадоксальні: з одного боку внутрішньокоронарним введенням глюкокортикоїдів нам вдалося значно покращити епікардіальний кровотік, але смертність в цій групі була навіть вищою. Ми пояснюємо це вихідною тяжкістю стану цих пацієнтів. Результати введення метилпреднізолону на практиці були очевидними: за неефективності стандартних методів лікування після введення ГКК спостерігався ангіографічно позитивний ефект. Літературні дані також підтверджують, що пацієнти з кардіогенним шоком мають високий відсоток летальності; це — тяжкохворі пацієнти і в цій когорті гормони вводили найбільш критичним хворим. Як ми зазначали, цей інноваційний підхід є своєрідним «кроком відчаю», спробою дати шанс пацієнту в тих ситуаціях, коли вже здавалося б немає ніяких шансів. І, можливо, ті 20%, які вижили, отримали цей шанс саме завдяки інтракоронарному введенню глюкокортикоїдів.

5.2 Детальний опис значущих кореляцій для груп «Інтракоронарне введення глюкокортикоїдів» та «Контрольна група»

Аналогічно до пошуку кореляцій, які ми проводили в попередніх розділах роботи, ми вивчили особливості у когорті no-reflow з/без введення метилпреднізолону. Структура вибірки представлена в табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Вибірка когорти

Рівень вибірки	n	Пояснення
Загальна когорта	160	Пацієнти з гострим коронарним синдромом із STEMI-патерном ЕКГ
Підгрупа з реваскуляризацією пізніше 24 годин	22	13 пацієнтів у періоді 24–48 годин та 9 пацієнтів у періоді понад 48 годин
Окремий аналіз пацієнтів із no-reflow	29	Відібрані з усієї когорти: 13 в основній групі та 16 у контрольній

Кореляції в основній групі представлено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4 – Статистично значущі кореляції в основній групі (n = 13)

Пара показників	r	p	Характер зв’язку	Клініко-статистичне тлумачення
Тривалість ішемії та кардіогенний шок	0,708	0,0067	Сильний позитивний	Більша тривалість ішемії асоціювалася з наявністю кардіогенного шоку
TIMI після стентування та кардіогенний шок	−0,778	0,0017	Сильний негативний	Кардіогенний шок асоціювався з нижчим ступенем кровотоку TIMI після стентування
Летальність та кардіогенний шок	0,592	0,033	Помірний позитивний	Кардіогенний шок асоціювався з летальним наслідком
Рівень ураження та MBG після стентування	−0,621	0,023	Помірний негативний	Чим «менш проксимально» була розташована інфаркт-залежна артерія (тобто «більш дистальні» ІЗА), тим гірше відновлювався кровотік за MBG після стентування
Тромбоаспірація та летальність	−0,857	0,00018	Сильний негативний	Застосування тромбоаспірації асоціювалося зі значущим зниженням летальності

Поєднання сильної негативної кореляції між кардіогенним шоком і кровотоком TIMI з позитивною кореляцією між шоком і летальним наслідком окреслює групу пацієнтів із найбільш несприятливим клініко-ангіографічним профілем.

Кореляції в контрольній групі (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Статистично значущі кореляції в контрольній групі (n=16)

Пара показників	**r**	**p**	**Характер зв'язку**	**Клініко-статистичне тлумачення**
Куріння та вік	−0,509	0,044	Помірний негативний	Молодший вік асоціювався з більшою поширеністю куріння
Цукровий діабет та вік	0,615	0,011	Помірний позитивний	Старший вік асоціювався з більшою поширеністю цукрового діабету
Тривалість ішемії та рівень ураження	0,538	0,031	Помірний позитивний	Довша ішемія асоціювалася з вищим рівнем ураження
Багатосудинне ураження та кардіогенний шок	0,623	0,0086	Помірний позитивний	Багатосудинне ураження коронарних артерій асоціювалося з наявністю кардіогенного шоку
Тромбоаспірація та TIMI після стентування	0,683	0,0035	Помірний позитивний	Виконання тромбоаспірації асоціювалося з вищим ступенем кровотоку TIMI після стентування

У контрольній групі багатосудинне ураження коронарних артерій було пов'язане з кардіогенним шоком, а тромбоаспірація — з вищим ступенем кровотоку TIMI після стентування. Ці результати описують внутрішньогрупову структуру даних, проте не порівнюють ефективність лікувальних стратегій і не враховують можливого змішування за тяжкістю стану, анатомією ураження та показаннями до тромбоаспірації.

Міжгрупові відмінності кореляцій

Пряме порівняння коефіцієнтів виявило шість пар показників, для яких напрямок або щільність зв'язку різнилися між основною та контрольною групами. Наведені p-значення характеризують статистичну відмінність двох

коефіцієнтів, а не значущість кожної кореляції окремо. Порівняння коефіцієнтів кореляції між групами відображено в табл. 5.6.

Таблиця 5.6 – Інтерпретація відмінності відповідно до показників

Пара показників	**r основна**	**r кон-трольна**	**p між групами**	**Інтерпретація відмінності**
Тромбоаспірація та летальність	−0,857	0,098	0,001033	У групі з гормонами тромбоаспірація асоціювалася зі значним зниженням летальності, тоді як у контрольній групі така залежність взагалі відсутня
Кардіогенний шок та TIMI після стентування	−0,778	0,200	0,003125	Вплив кардіогенного шоку на відновлення кровотоку (TIMI) суттєво розходиться між групами: у гормональній групі — різке погіршення, тоді як у контролі — незначний або зворотний зв'язок
Локалізація ураження та MBG	−0,621	0,352	0,0093	У гормональній групі дистальна локалізація інфаркт-залежної артерії асоціювалася з гіршим мікроциркуляторним відновленням, тоді як у контролі цей зв'язок позитивний
Локалізація ураження та TIMI після стентування	−0,621	0,296	0,0142	У гормональній групі — чітке зниження кровотоку при дистальному ураженні ІЗА, тоді як у контролі — ознаки зворотного
Цукровий діабет та постдилатація	0,447	−0,447	0,0222	У гормональній групі пацієнтам з діабетом частіше проводили постдилатацію, тоді як у контролі — навпаки
Тривалість ішемії та TIMI після стентування	−0,470	0,375	0,0316	У гормональній групі чим довше ішемія, тим гірше кровотік після стентування, у контролі — зворотне

Інтерпретація міжгрупового аналізу кореляцій у гормональній групі

Було проведено z-тест Фішера для кожної пари змінних $(X_i,\ X_j)$ у групі, що отримувала гормональну терапію, та у групі, що не отримувала гормональну терапію (контрольна) з нульовою гіпотезою:

$$H_0: r_{Гормони}(X_i,\ X_j) = r_{Контроль}(X_i,\ X_j).$$

Було протестовано усі унікальні пари. 13 пар виявилися статистично відмінними на рівні p <0,05. Таким чином, групи статистично нееквівалентні. Це підтверджено результатами міжгрупового аналізу кореляцій: структура взаємозв'язків між клінічними параметрами в групі з гормонами істотно відрізняється від контрольної. Підтвердження отримане через тест Фішера-Z: у 13 парах змінних із понад 70 можливих зафіксовано статистично значущу різницю між коефіцієнтами кореляції. Це свідчить не лише про варіації даних, але й про відмінну мережеву (топологічну) організацію клінічної системи параметрів у кожній групі.

Отже, групи не є вибірками з однієї й тієї ж генеральної сукупності: вони мають різну коваріаційну структуру, і тому не можуть розглядатися як структурно близькі.

Групи «Гормони» та «Без гормонів» не є еквівалентними ані за патерном внутрішніх зв'язків, ані за системною поведінкою. Відтак, усі подальші оцінки ефективності гормонального лікування мають інтерпретуватися з урахуванням цієї нееквівалентності. Або щонайменше зазначати, що отримані показники ефективності описують різницю результатів у двох структурно різних групах, що обмежує можливість генералізації результатів без поправки на цю відмінність.

5.3 Критерії ефективності гормональної терапії

Ефективність гормональної терапії розраховувалася за наступними формулами:

- Частота успіху: $p = \frac{a}{a+b}$

- Odds Ratio (OR): $OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$
- Absolute Risk Reduction (ARR): $ARR = p_{гормони} - p_{контроль}$
- Relative Risk Reduction (RRR): $RRR = \frac{ARR}{p_{контроль}}$

Нижче проаналізовано показники **MBG та TIMI** у групах дослідження**.**

Критерій: MBG ≥ 3 та TIMI ≥ 3

У табл. 5.7 наводяться дані досягнення кровотоку TIMI 3 у групах.

Таблиця 5.7 – Досягнення кровотоку TIMI 3

Група	Так (a, c)	Ні (b, d)
Гормони	10	3
Без гормонів	2	14

- a = 10, b = 3 — група, де пацієнти отримували гормони
- c = 2, d = 14 — група, де пацієнти не отримували гормонів

Частота успіху (Success Rate):

Для гормонів: $p_{гормони} = \frac{a}{a+b} = \frac{10}{10+3} = \frac{10}{13} \approx 0.769$

Для контролю: $p_{контроль} = \frac{c}{c+d} = \frac{2}{2+14} = \frac{2}{16} = 0.125$

Інтерпретація:

- 0,769 означає, що 76,9% пацієнтів у групі з гормональним лікуванням досягли повного відновлення кровотоку (за MBG і TIMI ≥ 3).
- 0,125 означає, що лише 12,5% пацієнтів без гормонів досягли такого ж результату.

Метричні характеристики відображають загальну ефективність лікування в межах кожної окремої групи, без проведення міжгрупового порівняння.

Odds Ratio (OR): $OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{10 \cdot 14}{3 \cdot 2} = \frac{140}{6} \approx 23.33$

Інтерпретація:

- OR ≈ 23,33 означає, що ймовірність досягнення успіху (MBG ≥ 3 та TIMI ≥ 3) у пацієнтів з гормональним лікуванням у 23,33 раза вище, ніж у пацієнтів без гормонів.
- Це виражений ефект, який свідчить про суттєвий вплив лікування.

Absolute Risk Reduction (ARR):

$$ARR = p_{гормони} - p_{контроль} = 0.769 - 0.125 = 0.644$$

Інтерпретація:

- ARR = 0,644 свідчить про те, що гормональна терапія забезпечує 64,4 додаткового випадку успішного лікування на кожні 100 пацієнтів порівняно з контрольною групою.
- Це абсолютна величина ефекту, яка може бути корисною для клінічного планування.

Relative Risk Reduction (RRR): $RRR = \frac{ARR}{p_{контроль}} = \frac{0.644}{0.125} \approx 5.15$

Інтерпретація:

- RRR ≈ 5,15 означає, що гормональна терапія зменшує відносний ризик неуспіху в 5,15 раза, або ж збільшує ймовірність успіху на 515% порівняно з контрольною групою.

Зауваження: високі (у сотні відсотків!) значення RRR **не дають уявлення** про реальну (абсолютну) кількість пацієнтів, які виграють — це дає саме ARR.

Критерій: MBG ≥ 2 та TIMI ≥ 2 (табл. 5.8)

Таблиця 5.8 – Досягнення кровотоку TIMI 2

Група	Так (a, c)	Ні (b, d)
Гормони	12	1
Без гормонів	4	12

- a = 12, b = 1 — група, у якій пацієнти отримували гормони;
- c = 4, d = 12 — група, у якій пацієнти не отримували гормони.

Частота успіху (Success Rate):

Для гормонів: $p_{гормони} = \frac{a}{a+b} = \frac{12}{12+1} = \frac{12}{13} \approx 0.923$

Для контролю: $p_{контроль} = \frac{c}{c+d} = \frac{4}{4+12} = \frac{4}{16} = 0.25$

Інтерпретація:

- 0,923 означає, що понад 92% пацієнтів, які отримували гормони, досягли щонайменше рівня 2 за обома шкалами;
- 0,25: лише 25% пацієнтів без гормональної терапії досягли того ж клінічного результату;
- Лікування з використанням гормонів має істотно вищу базову ефективність також при «пом'якшеному» пороговому критерію MBG ≥ 2, TIMI ≥ 2.

Odds Ratio (OR):

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{12 \cdot 12}{1 \cdot 4} = \frac{144}{4} = 36.0$$

Інтерпретація:

- Ймовірність досягнення позитивного результату в групі з гормонами у 36 разів вища, ніж у контрольній.
- Це надзвичайно високий показник, який свідчить про значущий терапевтичний ефект, якщо ці дані є репрезентативними.

Absolute Risk Reduction (ARR):

$$ARR = p_{гормони} - p_{контроль} = 0.923 - 0.25 = 0.673$$

Інтерпретація:

- Пряма знижка ризику від несприятливого результату на 67,3% у гормональній групі.
- Із кожних 100 пацієнтів приблизно 67 **додатково** отримують позитивний результат завдяки лікуванню гормонами.

Relative Risk Reduction (RRR):

$$RRR = \frac{ARR}{p_{контроль}} = \frac{0.673}{0.25} \approx 2.692$$

Інтерпретація:

- Це означає, що відносна імовірність клінічної невдачі зменшується майже у 2,7 раза при застосуванні гормонів.

Розподільний аналіз TIMI та MBG

Критерій: TIMI ≥ 3 (табл. 5.9)

Таблиця 5.9 – Розподільний аналіз TIMI 3.

Група	Так (a, c)	Ні (b, d)
Гормони	a = 11	b = 2
Без гормонів	c = 3	d = 13

Частота успіху (Success Rate):

$$p_{гормони} = \frac{a}{a+b} = \frac{11}{11+2} = \frac{11}{13} \approx 0.846$$

$$p_{контроль} = \frac{c}{c+d} = \frac{3}{3+13} = \frac{3}{16} = 0.1875$$

Інтерпретація:

- 0,846 означає, що 84,6% пацієнтів із гормонами досягли повного кровотоку (TIMI ≥ 3).
- 0,1875 — лише 18,75% пацієнтів без гормонів досягли того ж рівня.
- Ці значення відображають внутрішню ефективність у кожній групі без прямого порівняння.

Odds Ratio (OR):

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{11 \cdot 13}{2 \cdot 3} = \frac{143}{6} \approx 23.83$$

Інтерпретація:

- OR ≈ 23,83 означає, що ймовірність успіху при застосуванні гормонів у ~24 рази вища, ніж без них.
- Виражений ефект лікування.

Absolute Risk Reduction (ARR):

$$ARR = p_{гормони} - p_{контроль} = 0.846 - 0.1875 = 0.6585$$

Інтерпретація:

- ARR = 0,6585 означає, що на кожних 100 пацієнтів ≈66 додаткових успіхів очікуються завдяки гормональному лікуванню.
- Це свідчить про кількісну вигоду терапії.

Relative Risk Reduction (RRR):

$$RRR = \frac{ARR}{p_{контроль}} = \frac{0.6585}{0.1875} \approx 3.512$$

Інтерпретація:

- RRR ≈ 3,51 означає, що ризик клінічної невдачі знижується у понад 3,5 раза, або ймовірність досягти успіху збільшується на 351% у порівнянні з контрольною групою.
- Це **відносний** приріст ефективності, який підтверджує загальний висновок.

Критерій: TIMI ≥ 2 (табл. 5.10)

Таблиця 5.10 – Розподільний аналіз TIMI 2

Група	**Так (a, c)**	**Ні (b, d)**
Гормони	a = 12	b = 1
Без гормонів	c = 4	d = 12

Частота успіху (Success Rate):

$$p_{гормони} = \frac{12}{12+1} = \frac{12}{13} \approx 0.923$$

$$p_{контроль} = \frac{4}{4+12} = \frac{4}{16} = 0.25$$

Інтерпретація:

- 0,923: Понад 92% гормональних пацієнтів досягли рівня щонайменше 2.
- 0,25: Лише 25% пацієнтів без гормонів досягли того ж.
- Гормональна терапія демонструє стійку перевагу навіть за менш суворого критерію.

Odds Ratio (OR):

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{12 \cdot 12}{1 \cdot 4} = \frac{144}{4} = 36.0$$

Інтерпретація:

- OR = 36,0 — успіх у групі гормонів у 36 разів імовірніший, ніж у контрольній групі.
- Надзвичайно високий ефект, якщо дані репрезентативні.

Absolute Risk Reduction (ARR):

$$ARR = 0.923 - 0.25 = 0.673$$

Інтерпретація:

- ARR = 0,673 означає +67,3% успішних результатів завдяки гормональній терапії на кожні 100 пацієнтів.
- Ключова клінічна метрика користі терапії.

Relative Risk Reduction (RRR):

$$RRR = \frac{0.673}{0.25} = 2.692$$

Інтерпретація:

- RRR ≈ 2,69: ймовірність невдачі зменшується майже у 2,7 раза.
- Це **відносний** приріст ефективності, який підтверджує загальний висновок.

Критерій: MBG ≥ 3 (табл. 5.11)

Таблиця 5.11 – Розподільний аналіз MBG ≥ 3

Група	Так (a, c)	Ні (b, d)
Гормони	10	3
Без гормонів	2	14

Частота успіху (Success Rate):

$$p_{гормони} = \frac{a}{a+b} = \frac{10}{10+3} = \frac{10}{13} \approx 0.769$$

$$p_{контроль} = \frac{c}{c+d} = \frac{2}{2+14} = \frac{2}{16} = 0.125$$

Інтерпретація:

- ~76,9% пацієнтів у групі гормонального лікування досягли повного мікросудинного кровотоку (MBG ≥ 3).
- У контрольній групі лише 12,5% пацієнтів досягли такого рівня.

Odds Ratio (OR): $OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{10 \cdot 14}{3 \cdot 2} = \frac{140}{6} \approx 23.33$

Інтерпретація:

- Ймовірність успіху у групі з гормонами в \~23,3 раза вища, ніж в контрольній групі.

Absolute Risk Reduction (ARR):

$$ARR = p_{гормони} - p_{контроль} = 0.769 - 0.125 = 0.644$$

Інтерпретація:

- 64,4% абсолютного зниження ризику невдачі при застосуванні гормонів.

Relative Risk Reduction (RRR):

$$RRR = \frac{ARR}{p_{контроль}} = \frac{0.644}{0.125} \approx 5.15$$

Інтерпретація:

- Відносне зниження ризику неуспіху ≈ 5,15 раза (або підвищення шансів на успіх на 515%).

Критерій: MBG ≥ 2 (табл. 5.12)

Таблиця 5.12 – Розподільний аналіз MBG ≥ 2

Група	Так (a, c)	Ні (b, d)
Гормони	12	1
Без гормонів	4	12

- a = 12, b = 1
- c = 4, d = 12

Частота успіху (Success Rate):

$$p_{гормони} = \frac{12}{12 + 1} = \frac{12}{13} \approx 0.923$$

$$p_{контроль} = \frac{4}{4+12} = \frac{4}{16} = 0.25$$

Інтерпретація:

- Понад 92% пацієнтів у групі «Гормони» досягли MBG ≥ 2.
- У контрольній групі таких пацієнтів лише 25%.

Odds Ratio (OR):

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{12 \cdot 12}{1 \cdot 4} = \frac{144}{4} = 36.0$$

Інтерпретація:

- У 36 разів вища ймовірність досягти успіху в групі з гормонами.

Absolute Risk Reduction (ARR):

$$ARR = 0.923 - 0.25 = 0.673$$

Інтерпретація:

- ~67,3% пацієнтів отримають **додатковий** позитивний ефект завдяки гормональній терапії.

Relative Risk Reduction (RRR): $RRR = \frac{0.673}{0.25} \approx 2.692$

Інтерпретація:

- Відносне зниження ризику приблизно у 2,7 раза (або на 269%).

Висновки до Розділу 5

1. Проведення перкутанного коронарного втручання на інфаркт-залежній артерії у пацієнтів із STEMI на пізніх термінах госпіталізації (>24–48 годин) виправдане лише за умов наявності рефрактерного кардіогенного шоку та асоціюється з критично низькою частотою самостійного відновлення оптимального епікардіального кровотоку TIMI 3 (30,8% у термінах 24–48 год та 0% у термінах понад 48 год).

2. Феномен no-reflow під час первинного черезшкірного коронарного втручання виник у 29 пацієнтів, що становило 18,1% загальної когорти.

3. Інтракоронарне введення метилпреднізолону при розвитку феномену no-reflow є можливою фармако-інвазивною стратегією, яка збільшує ймовірність відновлення оптимального кровотоку TIMI 3 та перфузії міокарда MBG 3, проте потребує подальших досліджень з більшою вибіркою пацієнтів.

Результати дослідження знайшли відображення в наступних наукових публікаціях:

1. Шпак, С. С., Сало, С. В., Соколов, М. Ю., Шумаков, В. О., & Парубець, Д. С. (2026). Реваскуляризація STEMI пацієнтів в підгостру стадію інфаркту міокарда та стратегія фармако-інвазивного подолання феномену no-reflow. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *34*(3), 11–17. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2026.34(3).11-17.

2. Соколов, М. Ю., Сало, С. В., Шумаков, В. О., & Шпак, С. С. (2025). Ефективність застосування глюкокортикоїдів при no-reflow феномені у STEMI пацієнтів. Український журнал серцево-судинної хірургії, 33(1), 54–59. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(1).54-59.

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК І РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІОГЕННИМ ШОКОМ

У межах дисертаційного дослідження проведено окремий аналіз клінічних характеристик і результатів лікування пацієнтів із STEMI, які на момент госпіталізації перебували у стані кардіогенного шоку. З огляду на клінічну значущість цього ускладнення, висвітлену у попередніх розділах дисертації, додатково вивчено особливості клінічного перебігу та ангіографічні характеристики цієї групи пацієнтів. Аналіз охоплював окрему когорту пацієнтів, яка включала 50 осіб. Проаналізовано їхні демографічні та клінічні характеристики та визначено фактори, які асоціювалися з внутрішньогоспітальною летальністю. В сучасній кардіології ця тема активно вивчається, створюються нові групи та ініціативи.

У наукових виданнях України ми опублікували один із перших власних ***реєстрів пацієнтів із кардіогенним шоком***. Це один із практичних висновків дисертаційної роботи, а саме — формування та ведення реєстру. Це дозволило коректно проаналізувати ефективність надання медичної допомоги, сформувати уявлення про стан проблеми, її поширеність та особливості. У нашому реєстрі включені лише госпіталізовані пацієнти з проведеною реваскуляризацією (стентування або ангіопластика). Окремо зауважимо, що подібні дослідження є досить обмеженими у світовій літературі через складність відбору пацієнтів: по-перше, через те, що це гетерогенний синдром, причиною якого може бути не лише інфаркт міокарда, а по-друге, через високу летальність. Таким чином, важко сформувати однорідну за фенотипом групу. З дійсно вагомих досліджень ми отримали дані щодо реваскуляризації лише ІЗА та неефективності ВАБК на класичних стадіях шоку. Позитивне зрушення в дослідженні щодо використання мікроаксиальної помпи було поставлено під сумнів через збільшення ризику кровотеч та гострої ниркової недостатності. За даними літератури, смертність при КШ може сягати 50% [45]. Літературні

дані вказують, що основною причиною КШ є інфаркт міокарда [82]. У більшості клінічних досліджень (SHOCK, TRIUMPH, IABP-SHOCK II, CULPRIT-SHOCK, ECLS-SHOCK, DanGer Shock) [39, 59, 89, 90, 91, 94] критерії, за якими визначався діагноз кардіогенного шоку, включали: систолічний тиск <90 мм рт. ст. протягом 30 хвилин з необхідністю підтримки (інотропної/вазопресорної/механічної) для досягнення систолічного АТ >90 мм рт. ст., а також наявність ознак гіпоперфузії (діурез <30 мл/год) або холодні кінцівки з частотою серцевих скорочень >60 уд/хв, рівень лактату >2,5 ммоль/л. Лише в дослідженні DanGer Shock додається позиція щодо фракції викиду, яка повинна бути <45%.

6.1 Особливості перебігу кардіогенного шоку у пацієнтів із STEMI

Класифікацію кардіогенного шоку в дослідженні проводили згідно з критеріями SCAI SHOCK Stage Classification [61] (табл. 6.1). Стадію визначали за сукупністю клінічних, лабораторних і гемодинамічних ознак та переоцінювали в динаміці.

Таблиця 6.1 – SCAI класифікація кардіогенного шоку

Стадія	Назва та визначення	Клінічні й лабораторні ознаки	Гемодинаміка та підтримка
A	**Ризик розвитку шоку** Гемодинамічно стабільний пацієнт без ознак або симптомів КШ, але з високим ризиком його розвитку	Теплі кінцівки, збережена перфузія та сильний периферичний пульс. Ясна свідомість; легені без застійних хрипів. Лактат у межах норми	Нормотензія
B	**Початковий шок** Відносна гіпотензія або тахікардія, але немає ознак тканинної гіпоперфузії	Кінцівки теплі, перфузія збережена, периферичний пульс достатній, свідомість ясна. Лактат у межах норми	САТ <90 мм рт. ст., або САТ знизився >30 мм рт. ст. від вихідного рівня, або САТсер <60 мм рт. ст. ЧСС ≥100 уд/хв Ознак гіпоперфузії немає

Продовження таблиці 6.1

Стадія	Назва та визначення	Клінічні й лабораторні ознаки	Гемодинаміка та підтримка
C	**Класичний кардіогенний шок** Прояви гіпоперфузії, для корекції яких потрібне одне фармакологічне або механічне втручання понад інфузійну терапію	Холодні, вологі кінцівки; сповільнене капілярне наповнення. Гостра зміна психічного стану Олігурія: діурез <30 мл/год. Можливі перевантаження об'ємом та поширені застійні хрипи. Лактат ≥2 ммоль/л	Потрібне одне втручання понад корекцію об'єму: вазопресор, інотроп або пристрій механічної підтримки кровообігу
D	**Шок, що погіршується** Клінічна картина відповідає стадії C, але перфузія не відновлюється або стан погіршується попри початкову терапію	Ознаки гіпоперфузії стадії C не зменшуються або наростають після початкового лікування. Лактат зростає і стійко залишається >2 ммоль/л. Погіршуються функція нирок і печінкові проби	Гемодинамічні показники погіршуються попри початкову підтримку. Необхідні підвищення доз або збільшення кількості вазопресорів чи інотропів. Для підтримання перфузії потрібне додавання або ескалація механічної підтримки кровообігу
E	**Крайній або рефрактерний шок** Рефрактерний шок із фактичним або неминучим циркуляторним колапсом	Пацієнт зазвичай непритомний або майже без пульсу. Циркуляторний колапс; можливі повторні дефібриляції. Лактат ≥8 ммоль/л. Тяжкий ацидоз: pH <7,2 Серцево-легенева реанімація	Глибока гіпотензія зберігається попри максимальну гемодинамічну підтримку. Можуть бути потрібні болюсні введення вазопресорів і максимальна фармакологічна або механічна підтримка

Усім пацієнтам проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) з імплантацією стент-системи лише в ІЗА.

Розподіл пацієнтів із коронарним шоком за віком наведено на рис. 6.1. З рисунка видно, що загальна кількість пацієнтів становила 50 осіб, а середній вік — 69,34 року (медіана — 68,5 року).

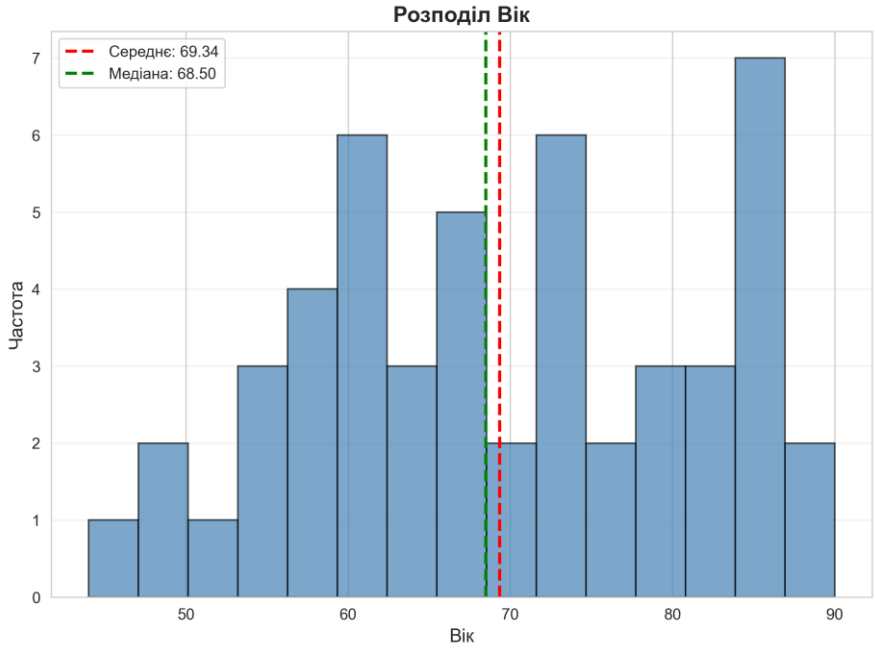


Рисунок 6.1 — Розподіл пацієнтів із КШ за віком

У дане дослідження увійшли пацієнти, яким із засобів МПК застосовували лише внутрішньоаортальну балонну контрпульсацію (ВАБК). Після стентування було продовжено лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Смертність становила 40% (20 осіб), що відображено у табл. 6.2.

Таблиця 6.2 – Смертність пацієнтів із кардіогенним шоком

Смертність	**n**	**%**
Ні	30	60,0
Так	20	40,0
Всього	**50**	**100,0**

Отримані дані свідчать про вихідний тяжкий стан досліджуваної когорти пацієнтів (інтервенційні втручання на тлі непрямого масажу серця або госпіталізація вже у стані клінічної смерті). Якщо проаналізувати рис. 6.2 щодо розподілу віку пацієнтів та смертності, то бачимо, що всі пацієнти переважно були похилого віку (60+). Медіана становила 68,5, середнє значення – 69,3.

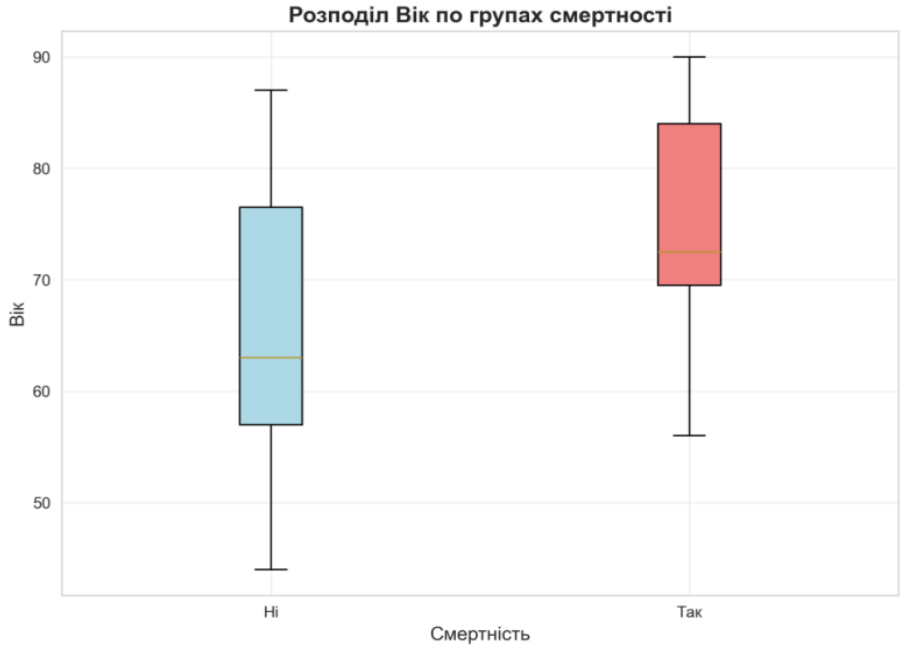


Рисунок 6.2 — Розподіл пацієнтів із КШ відповідно до віку та смертності

Вік пацієнтів, що померли становив 70+ років. Це можна пояснити наступними факторами: більша коморбідність, знижені резерви спроможності міокарда, периферичний атеросклероз з погіршеною мікроциркуляцією, гірше загоєння післяопераційних ран, що було ризиком гнійно-септичних ускладнень. Кожні додаткові 10 років віку пацієнта асоціюється зі значущим підвищенням смертності.

У процесі дослідження нами проаналізовано клініко-інструментальний профіль пацієнтів, який відображено у табл. 6.3.

Таблиця 6.3 – Описова статистика пацієнтів із КШ

Змінна	n	Середнє± SD	Медіана (IQR)	Min знач.	Max значення
Вік	50	69,3 ± 11,65	68,50 (61,00 – 78,75)	44,00	90,00
Тривалість ішемії (хв)	49	699,18 ± 865,12	360,00 (180,00 – 720,00)	60,00	2880,00 (48 годин)
Час у ПІТ(хв)	46	3730,39 ±6734,72	16,50 (5,00 – 5760,00)	1,00	27360,00 (19 днів)
Тривалість вазопресорів (хв)	22	3866,23 ±7852,15	16,00 (3,75 – 3960,00)	1,00	31680,00 (22 дні)
Тиск систолічний (мм рт.ст.)	50	83,10 ± 12,53	90,00 (80,00 – 90,00)	20,00	95,00
Тиск діастолічний (мм рт.ст.)	50	54,90 ± 10,71	60,00 (50,00 – 60,00)	10,00	70,00
Тиск середній артеріальний (мм рт.ст.)	50	64,30 ± 10,89	70,00 (60,00 – 70,00)	13,33	75,00
ФВ при госпіталізації (%)	50	36,45 ± 11,34	35,50 (30,00 – 45,00)	10,00	58,00
Лактат при госпіталізації	7	4,71 ± 4,24	2,96 (1,98 – 5,46)	1,69	13,47
Тропонін при госпіталізації	18	22,16 ± 20,13	21,09 (1,10 – 37,90)	0,05	50,10
Тропонін на 3 день	10	24,85 ± 19,95	15,82 (9,85 – 46,82)	1,65	50,10
Тривалість ШВЛ (хв)	10	607,00 ± 717,39	85,00 (40,00 – 1440,00)	30,00	1440,00 (24 години)

Щодо періоду гострої ішемії, у цій когорті також підтвердився висновок, що чим довше триває гостра ішемія, тим вища ймовірність КШ. Проте навіть при швидкій госпіталізації (до 2–6 годин) вже був наявний КШ. Зауважимо, що це випадки з проксимальною оклюзією магістральних судин. Таким чином,

анатомія краще визначає прогноз. Тобто КШ не завжди був ускладненням пізньої госпіталізації. Із загальної кількості 50 пацієнтів 58% надходили у стані клінічної смерті з критично низьким тиском. Маршрутизація в таких випадках не відрізнялася від стандартного STEMI: пацієнтів доправляли безпосередньо в катетеризаційну лабораторію, де на тлі непрямого масажу серця (НМС) спочатку встановлювався ВАБК, а потім проводилося ЧКВ на інфаркт-залежній артерії (ІЗА).

Розподіл пацієнтів за шкалою SCAI представлено у табл. 6.4.

Таблиця 6.4. – Розподіл пацієнтів за класифікацією SCAI

Параметр	**Стадія шоку**	**Смертність = Ні**	**Смертність = Так**
SCAI градація КШ	B	17 (81,0%)	4 (19,0%)
	C	8 (50,0%)	8 (50,0%)
	D	3 (37,5%)	5 (62,5%)
	E	2 (40,0%)	3 (40,0%)

У досліджуваній когорті загальна летальність становила 40,0% (20 із 50 пацієнтів). Частка померлих серед пацієнтів зі стадією SCAI B становила 19,0%, зі стадією C — 50,0%, зі стадією D — 62,5%, зі стадією E — 60,0%. Відсоткові показники розраховували від загальної кількості пацієнтів у кожній відповідній стадії. Варто зазначити, що на стадії D спостерігалася найбільша смертність (62,5%). Також привертає увагу, що летальні випадки трапляються навіть на стадії B, яка, здавалося б, є початковою.

На рис. 6.3 представлено асоціацію між проведенням серцево-легеневої реанімації (непрямий масаж серця, дефібриляція) поза стаціонаром або в умовах стаціонару та показниками смертності.

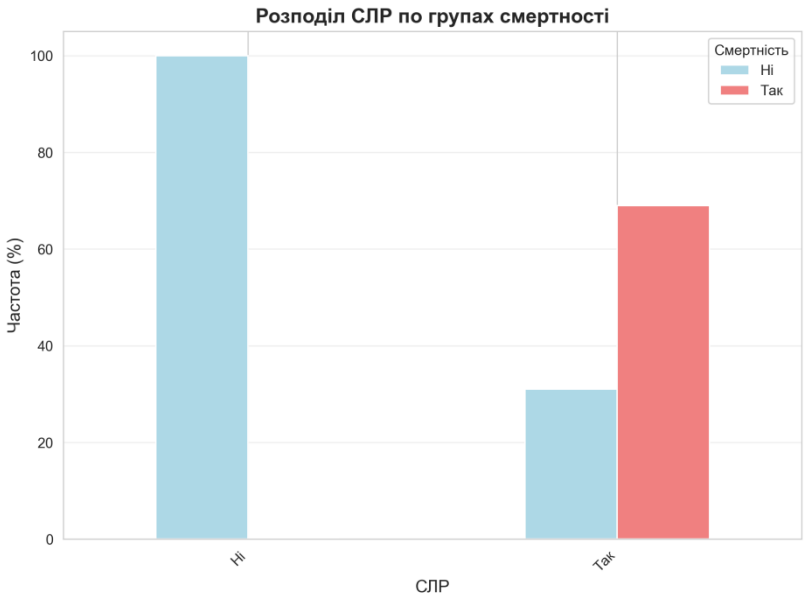


Рисунок 6.3 – СЛР та смертність

Реанімаційні заходи могли проводитися догоспітально або під час інтервенційного втручання на операційному столі. Розподіл пацієнтів за смертністю та стадіями SCAI представлено на рис. 6.4.

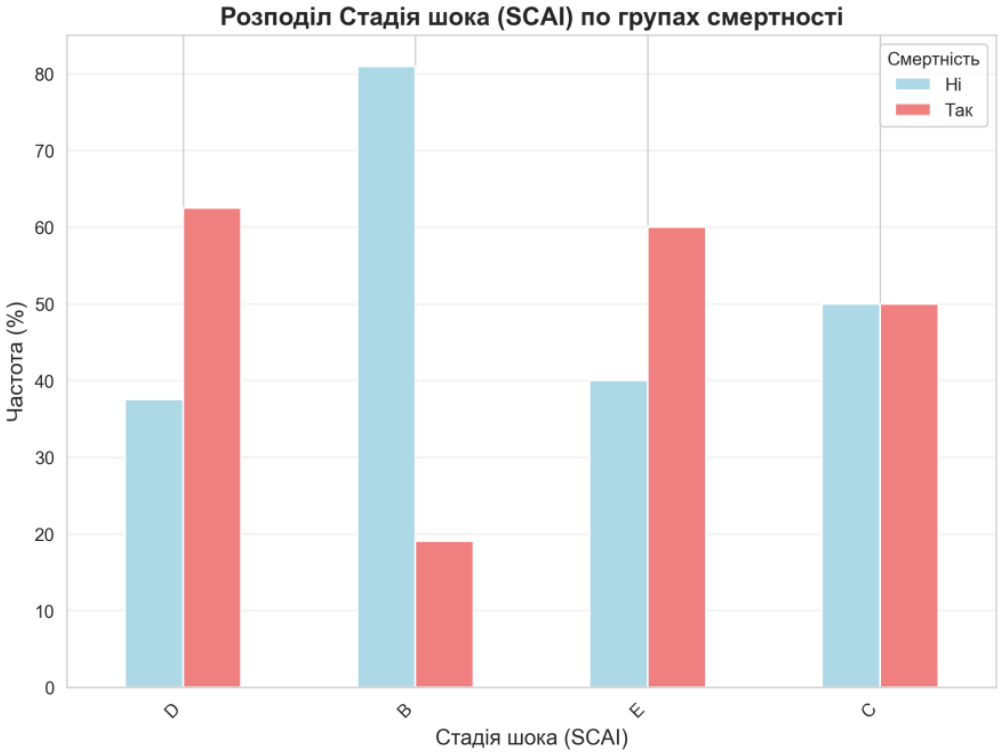
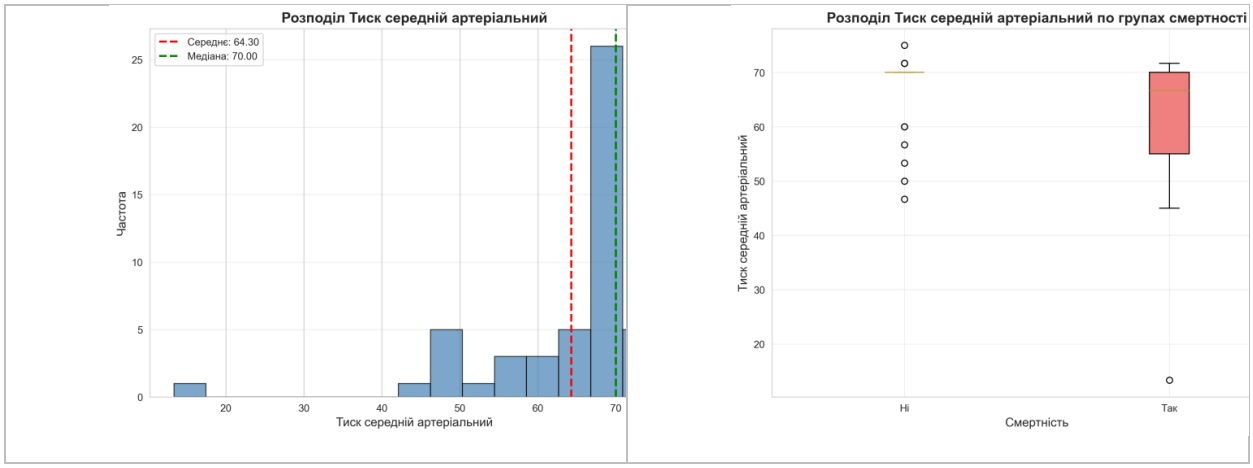


Рисунок 6.4 – Стадії SCAI та смертність

Проведення СЛР свідчить про критичне ураження міокарда, велику площу некрозу та електричну нестабільність. Тобто це тяжчий інфаркт, що й позначається на рівні смертності.

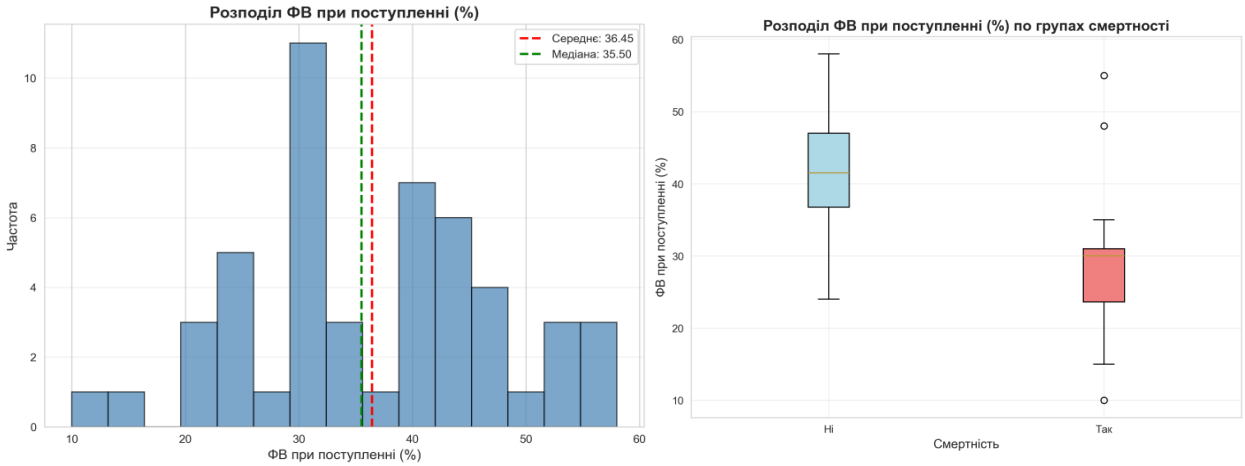
Також усі пацієнти, які не потребували проведення СЛР, вижили. Таким чином, цей показник є вагомим прогностичним маркером внутрішньогоспітальної летальності. Навіть якісно проведена СЛР забезпечує лише третину від нормального серцевого викиду. Відомо, що менш ніж за хвилину при гіпоксії може відбутися втрата свідомості, а за понад три хвилини відбувається пошкодження нейронів, кома та, зрештою, смерть мозку. Навіть при досягненні адекватної гемодинаміки причини смерті часто обумовлені неврологічними факторами (набряк мозку). Це одне з пояснень високої летальності при СЛР.

Рис. 6.5 та 6.6. демонструють показники гемодинаміки на момент госпіталізації пацієнтів. Критичний рівень, при якому починають страждати органи-мішені (мозок, нирки, серце), становить ≤65 мм рт. ст. У нашій когорті середнє значення САТ на момент госпіталізації становило 64,3 мм рт. ст. (медіана — 70,0 мм рт. ст.).



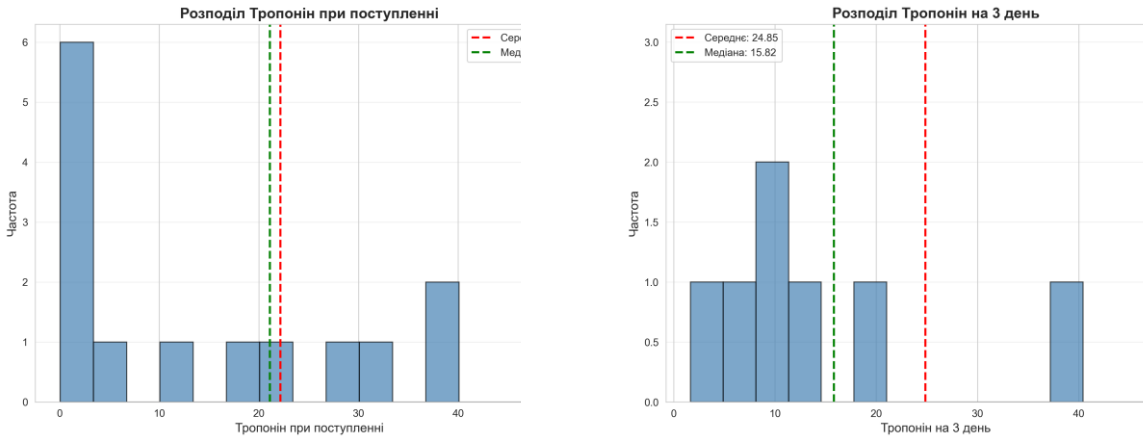
Рисунки 6.5–6.6 –Гемодинаміка на момент госпіталізації

За результатами наших спостережень щодо ФВ (рис. 6.7 та 6.8), середнє значення становило 36,45% (медіана — 35,50%). Примітно, що у пацієнтів із зниженою фракцією також відзначався низький артеріальний тиск. Менша фракція викиду, зафіксована при госпіталізації, асоціюється з вищим рівнем смертності.



Рисунки 6.7–6.8 – Фракція викиду у пацієнтів із КШ

Важливими показниками на момент госпіталізації були і лабораторні маркери (рівні тропоніну, лактату). У перші 72 години (три доби) у міокарді некротизовані кардіоміоцити починають лізуватися, збільшується активність нітрафільної інфільтрації, починають формуватися процеси ремоделювання лівого шлуночка та його вихід зі стану оглушення. В цьому контексті ми проаналізували активність деяких показників на перший та третій день перебування пацієнта у ПІТ (рис. 6.9 та 6.10).



Рисунки 6.9–6.10 – Динаміка рівня тропоніну

Динаміка рівня тропоніну була відносно стабільною. При госпіталізації середнє значення становило 22,16 нг/мл (медіана — 21,09 нг/мл), тоді як на третю добу — 24,85 нг/мл (медіана — 15,82 нг/мл).

Досить цікаво проаналізувати взаємозв'язок рівня тропоніну зі смертністю (рис. 6.11).

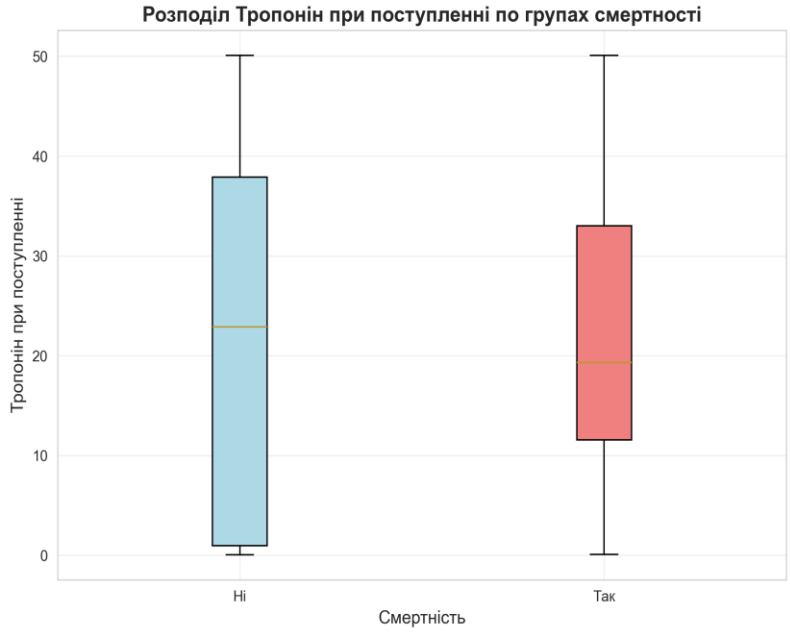
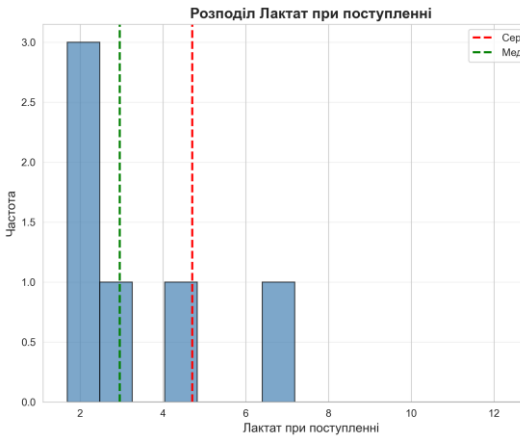
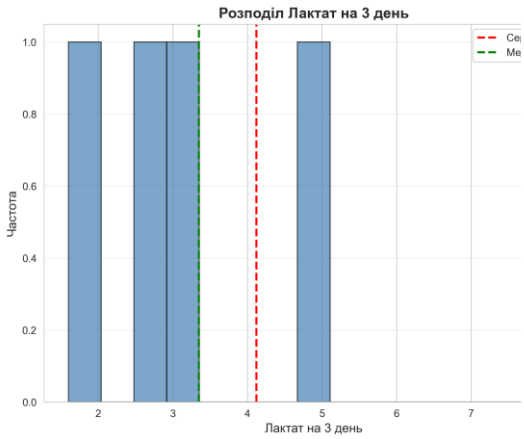


Рисунок 6.11 – Кореляція рівня тропоніну зі смертністю

Медіана рівня тропоніну у групі пацієнтів, що вижили навіть дещо вища, ніж у групі летальності. Тобто високий рівень тропоніну не асоціювався зі збільшеним ризиком смертності. В обох групах спостерігається великий розмах значень, значне перекриття між групами. Таким чином, рівень тропоніну при госпіталізації не є надійним предиктором смертності і, скоріше за все, вказує на факт пошкодження, ніж на прогноз.

Також було проаналізовано динаміку рівня лактату (рис. 6.12 та 6.13). За даними рисунків видно, що при госпіталізації середнє значення становило 4,71 ммоль/л (медіана — 2,96 ммоль/л), на третю добу — 4,12 ммоль/л (медіана — 3,35 ммоль/л).





Рисунки 6.12 та 6.13 – Розподіл рівнів лактату у пацієнтів із КШ

Аналіз кореляції рівня лактату зі смертністю у досліджуваній групі показав, що чим вище рівень лактату, тим вища смертність. З погляду патофізіології це цілком зрозуміло, адже відображає прогресію гіпоперфузії та ступінь кардіогенного шоку. Більш важливим маркером у прогнозі виявився лактат, ніж тропонін і рис. 6.14 демонструє характерну асоціацію рівня лактату зі смертністю.

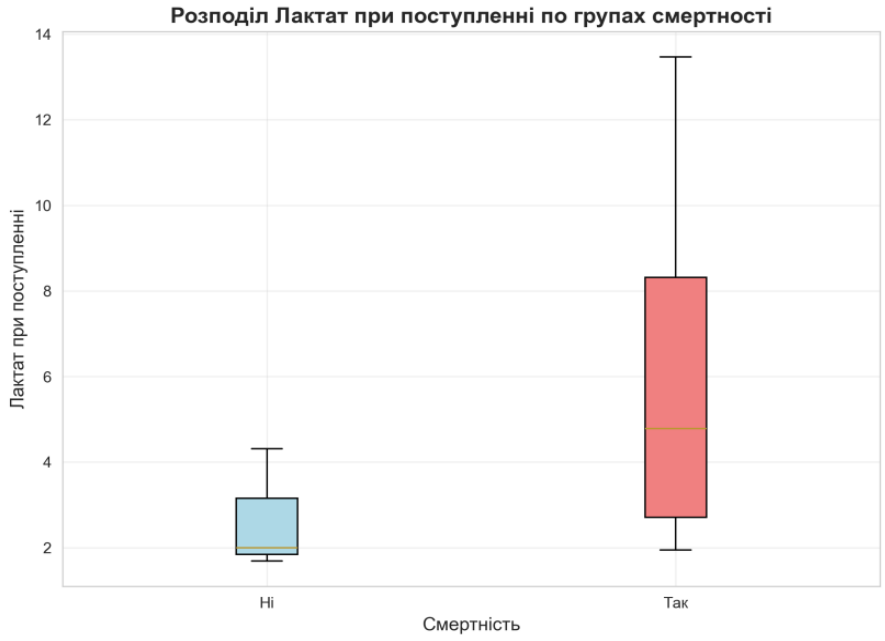


Рисунок 6.14 – Рівень лактату та смертність

Рівень лактату – це лише маркер гіпоперфузії тканин, ознака того, що прогресує поліорганна недостатність. В умовах, коли серцевий викид знижено, клітини переходять на анаеробний тип гліколізу, та, відповідно, продукція лактату збільшується. Якщо після відновлення кровообігу рівень лактату не зменшується (а відбувається це швидше ніж стала динаміка тропоніну) значить, попри проведену реваскуляризацію, гіпоперфузія прогресує.

У табл. 6.5 наведено клініко-демографічні характеристики досліджуваної когорти з урахуванням розподілу на групи пацієнтів, які вижили та тих, які померли.

Таблиця 6.5. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів із КШ

Змінна	**Леталь-ність**	**n**	**Середнє± SD**	**Медіана (IQR)**	**Мін**	**Макс**	**p-value**
Вік	Ні	30	65,77 ± 11,83	63,00 (57,00 – 76,50)	44,00	87,00	**0,0077**
	Так	20	74,70 ± 9,27	72,50 (69,50 – 84,00)	56,00	90,00	
Тривалість ішемії (хв)	Ні	30	512,00 ± 536,13	360,00 (195,00 – 720,00)	120,00	2880,00	0,6775
	Так	19	994,74 ± 1175,64	360,00 (120,00 – 1800,00)	60,00	2880,00	
Час у ПІТ (хв)	Ні	28	2834.75 ± 5829.54	9,00 (4,75 – 5760,00)	1,00	27360,00	0,2742
	Так	18	5123,61 ± 7919,03	1440,00 (9,00 – 7560,00)	1,00	24480,00	
Тривалість вазопресорів (хв)	Ні	8	5044,50 ± 11178,40	7,00 (2,50 – 2172,75)	1,00	31680,00	0,4707
	Так	14	3192,93 ± 5565,21	731,50 (9,00 – 3960,00)	1,00	20160,00	
Тиск систолічний (мм рт.ст.)	Ні	30	87,00 ± 7,02	90,00 (86,25 – 90,00)	60,00	95,00	**0,0025**
	Так	20	77,25 ± 16,42	80,00 (70,00 – 90,00)	20,00	90,00	

Продовження таблиці 6.5

Змінна	Леталь-ність	n	Середнє± SD	Медіана (IQR)	Мін	Макс	p-value
Тиск діастолічний (мм рт.ст.)	Ні	30	57,33 ± 7,74	60,00 (60,00 – 60,00)	40,00	70,00	0,0606
	Так	20	51,25 ± 13,46	60,00 (47,50 – 60,00)	10,00	65,00	
Тиск середній артеріальний при госпіталізації (мм рт.ст.)	Ні	30	67,22 ± 6,95	70,00 (70,00 – 70,00)	46,67	75,00	**0,0051**
	Так	20	59,92 ± 14,07	66,67 (55,00 – 70,00)	13,33	71,67	
ФВ при госпіталізації (%)	Ні	30	41,73 ± 8,84	41,50 (36,75 - 47.00)	24,00	58,00	**<0.001**
	Так	20	28,52 ± 10,11	30,00 (23,62 – 31,00)	10,00	55,00	
Тропонін (нг/мл) при госпіталізації	Ні	13	21,91 ± 21,18	22,89 (0,95 – 37,90)	0,05	50,10	0,9241
	Так	5	22,80 ± 19,40	19,30 (11,55 – 33,00)	0,07	50,10	
Тривалість ШВЛ	Ні	2	1440,00 ± 0,00	1440,00 (1440,00 – 1440,00)	1440,00	1440,00	0,1778
	Так	8	398,75 ± 643,33	45,00 (37,50 – 450,00)	30,00	1440,00	
Лактат (ммоль/л) при госпіталізації	Ні	3	2,67 ±1,43	2,00 (1,84 – 3,15)	1,69	4,31	0,4000
	Так	4	6,25 ± 5,21	4,78 (2,71 – 8,32)	1,95	13,47	

Ці дані демонструють, що статистично значущими показниками були: вік (чим старший пацієнт, тим вища летальність), систолічний тиск (нижчий у групі померлих), середній артеріальний тиск (також нижчий у померлих), фракція викиду при госпіталізації (значно нижча в групі летальності) та рівень лактату. При цьому незначущими виявилися показники: тривалість ішемії (хоча вона більша у групі померлих), час перебування у палаті інтенсивної терапії (ПІТ), рівень тропоніну, ШВЛ та діастолічний тиск. Артеріальний тиск

відображає лише гемодинамічний колапс при шоку, тоді як лактат (продукт анаеробного метаболізму глюкози) є маркером системної гіпоперфузії та показником прогресуючої поліорганної недостатності. Саме тому він виявився значущим показником у групі летальності. Навіть в умовах нормального тиску клітини вже можуть страждати від гіпоксії (нормотензивний шок). Зупинимося на часовому показнику, що минув від появи симптомів гострого інфаркту. В досліджуваній когорті тривалість періоду гострої ішемії сягала (max) 48 годин. Однак в обох групах при такій тривалості досягти оптимального кровотоку TIMI 3 після стентування не вдавалося; у кращому разі реєструвався TIMI 2 або феномен no-reflow. Зауважимо, що реваскуляризація при тривалості >24 годин у стабільних пацієнтів не є рутинно рекомендованою, за винятком випадків персистуючого больового синдрому або КШ. Саме розвиток гострої СН став причиною первинного ЧКВ, проте навіть відновлення прохідності ІЗА не покращувало перебіг рефрактерного КШ. У даній досліджуваній групі цей показник не виявився статистично значущим (через особливості вибірки), проте проведене нами попереднє дослідження щодо тривалості гострої ішемії продемонструвало чітку позитивну кореляцію між періодом гострої ішемії та розвитком шоку.

Отримані дані свідчать про вихідну тяжкість досліджуваної когорти: інтервенційні втручання виконувалися на тлі непрямого масажу серця, а пацієнти надходили вже у стані клінічної смерті. У термінальних стадіях шоку спостерігалося 13 пацієнтів (SCAI st. D — 8, SCAI st. E — 5). За даними літератури, летальність у таких випадках перевищує 50%, незважаючи на застосування засобів МПК. Дані порівняння наведено у табл. 6.6.

Залишається невідомим, скільки часу пацієнт перебував у критичному стані до виклику КШМД, та чи мали наші зусилля сенс при тривалій зупинці серця.

Таблиця 6.6 – Порівняльна характеристика смертності при КШ

Дані досліджень	**Смертність (%)**
Власні дані	40
США	37
Європейські реєстри	30-60
CZECH-SHOCK	39,5

Епідеміологічні та клінічні дані можна порівняти з європейським консенсусом SHARC [7]. Середній вік у нашій когорті становив 69 років, в Європі — 68 років (Чехії – 70 років), що свідчить про майже відсутню різницю. Отже, вік є потужним фактором летальності при КШ. Цей висновок збігається з реєстром CULPRIT-SHOCK, тобто є загальносвітовим трендом. З віком виживаність після інфаркту із КШ знижується, що відображає загальний демографічний тренд: населення стає більш віковим, люди живуть довше. Основними причинами тяжкості стану у вікових пацієнтів є кардіоренальний синдром та поліорганна недостатність. Саме тому важливо створювати команди — Shock Team — з включенням кардіологів, анестезіологів, реаніматологів, нефрологів, гематологів.

У табл. 6.7 наведено порівняльну характеристику смертності з дослідженням Schrage згідно зі стадіями SCAI.

Таблиця 6.7 – Смертність за даними Schrage (порівняння)

Дослідження / стадія шоку SCAI	**Schrage дослідження (%)**	**Власні дані (%)**
A	10	0
B	30-40	19
C	50-55	50
D	70	62,5
E	80	60

Таким чином, навіть попри ширші можливості застосування Impella та ECMO в європейських країнах, рівень смертності в нашій когорті є майже таким самим.

Щодо ФВ (табл. 6.8), то за даними інтернаціонального реєстру Sundermeyer et al. [86], медіана ФВ при КШ становила 20% (15–30%), щоправда вони досліджували неішемічний КШ (шок, який не пов'язаний з інфарктом міокарда і не потребує невідкладної коронарної реваскуляризації). Цікаво, що при такому неінфарктному КШ (декомпенсація серцевої недостатності, КМП, аритмії, міокардит), за їхніми даними, не виявлено значущої кореляції між ФВ та 30-денною смертністю, проте існувала асоціація з тяжкістю КШ. У нашому дослідженні ішемічного кардіогенного шоку, викликаного інфарктом міокарда, ми отримали протилежний висновок: чим нижча ФВ, тим вища смертність.

Таблиця 6.8 – Порівняльний аналіз ФВ при КШ

Дослідження / ФВ	**ФВ (%)**
Власні дані	35,5
Sundermeyer et al. [86]	20
SHARC trial [97]	48,7
FRENSHOCK [21]	<30

Тож в цілому епідеміологія пацієнтів із КШ досить однорідна та однотипна у порівнянні з європейськими та американськими дослідженнями. Це підтверджує універсальність процесу та свідчить про те, що результати провідних досліджень у лікуванні КШ можна сміливо інтерпретувати та впроваджувати на практиці, оскільки демографічні та клінічні характеристики майже не різняться.

Дані, отримані в процесі аналізу пацієнтів, не суперечать іншим європейським дослідженням, проте створення такої локальної бази даних є важливим завданням вітчизняних центрів. Через незалежні від лікарів причини існували обмеження щодо застосування МПК, а саме — її застосування не в «нішових» стадіях КШ. Тобто ВАБК застосовується при SCAI st. B, однак у нас це стадії D, E. Навіть стадія C в наших умовах доступності обладнання використовувалось рідше. Зауважимо, що на момент написання цієї роботи, в Україні не зареєстрований такий пристрій як

мікроаксіальна помпа. Іншим обмеженням слугувало врахування особливостей інотропної підтримки (доза, тривалість) як на догоспітальному етапі (часто це зовсім не реєструвалося), так і в умовах ПІТ.

6.2 Маршрутизація пацієнтів. Судинний доступ

В європейських рекомендаціях з ведення пацієнтів з інфарктом міокарда є позиція «Двері–Балон». Тобто це час з моменту госпіталізації пацієнта в приймальне відділення до доставки його в катетеризаційну лабораторію та початку інтервенційного втручання. Чим швидше відбувається цей маршрут, тим краще для пацієнта.

Рекомендації пропонують не більше 90 хвилин для цього. Ми дослідили скільки часу займає маршрут пацієнта від приймального відділення до початку оперативного втручання. Точне відстеження часу першої ангіопластики за тими даними, що ми маємо, неможливо, адже, згідно з протоколами втручання, фіксується лише час госпіталізації та початок операції. Початком операції вважається постановка артеріального інтродьюсера.

На рис. 6.15 зображено оцінений час «Двері–Балон» (що в нашому випадку «Двері–Інтрод’юсер»), а потім — час оперативного втручання.

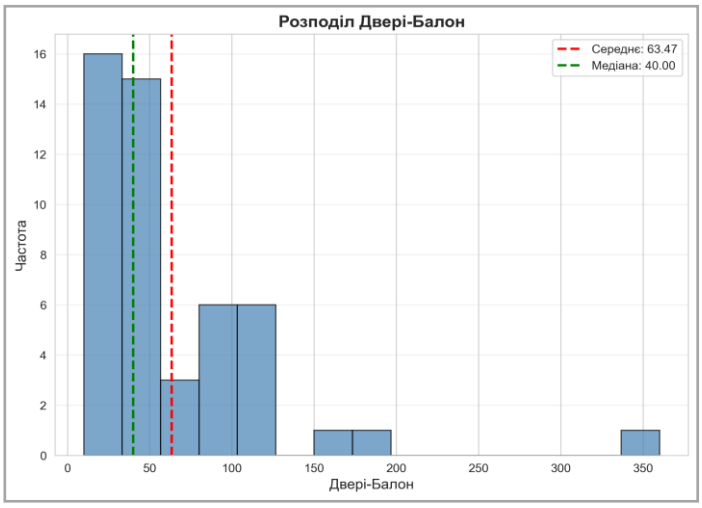


Рисунок 6.15 – Оцінений час «Двері–Балон»

Час від госпіталізації до «балона». За першим пунктом результати склали: середнє значення 63,47 хв (медіана — 40,0 хв). Таким чином, впливу фактору внутрішньолікарняної логістики на проведення ЧКВ не було. Тобто час доставки в рентгеноперацийну вкладався в рекомендований, затримки кардіологічної, анестезіологічної або інтервенційної служб не відзначалось. Смертність та час від госпіталізації до балона (D2B) відображено на рис. 6.16.

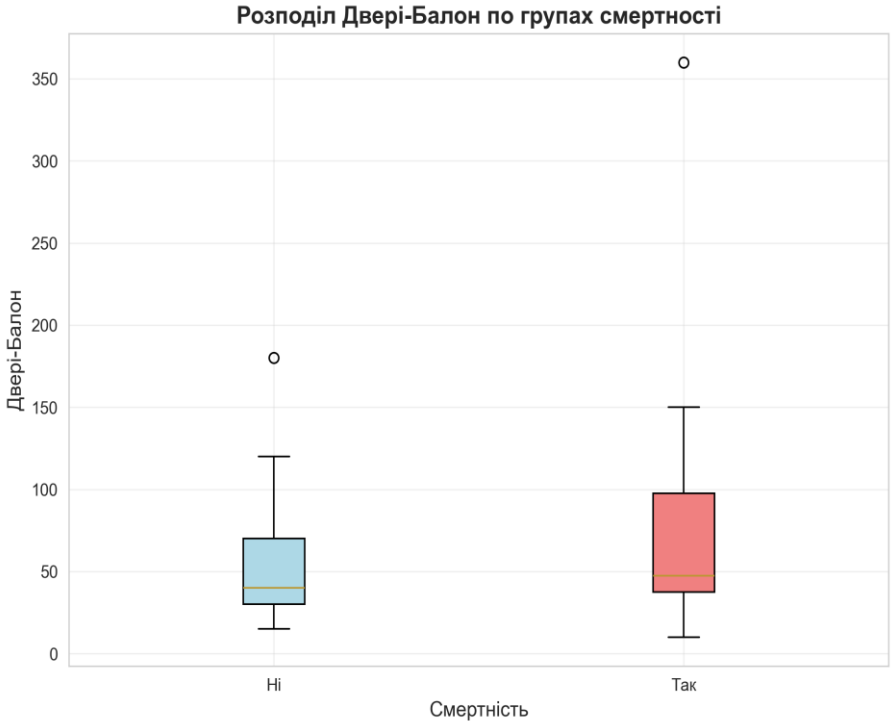


Рисунок 6.16 – Кореляція часу D2B з рівнем смертності

Друга частина дослідження таймінгу стосувалася тривалості самого інтервенційного втручання, що продемонстровано на рис. 6.17.

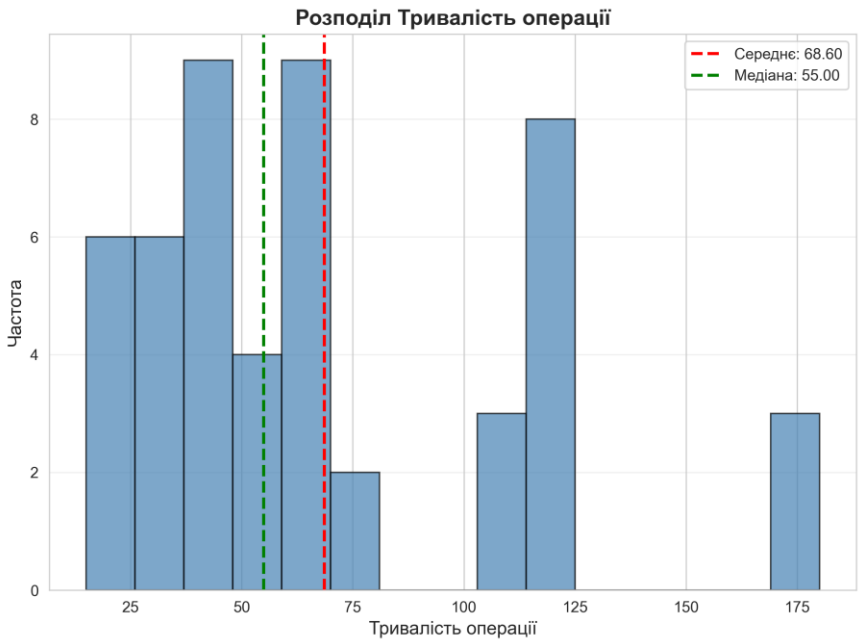


Рисунок 6.17 – Час оперативного втручання у пацієнтів із КШ

В даній когорті пацієнтів до факторів, які впливали на тривалість процедури, належали: складність артеріального доступу та катетеризації, кальцифіковані коронарні судини, важкість реканалізації. На відміну від позиції «двері–балон», визначеного оптимального часу тривалості самої процедури немає, тож дослідити цей пункт було важливим в оцінці відповідної допомоги. Який взаємозв’язок це має зі смертністю, продемонстровано на рис. 6.18.

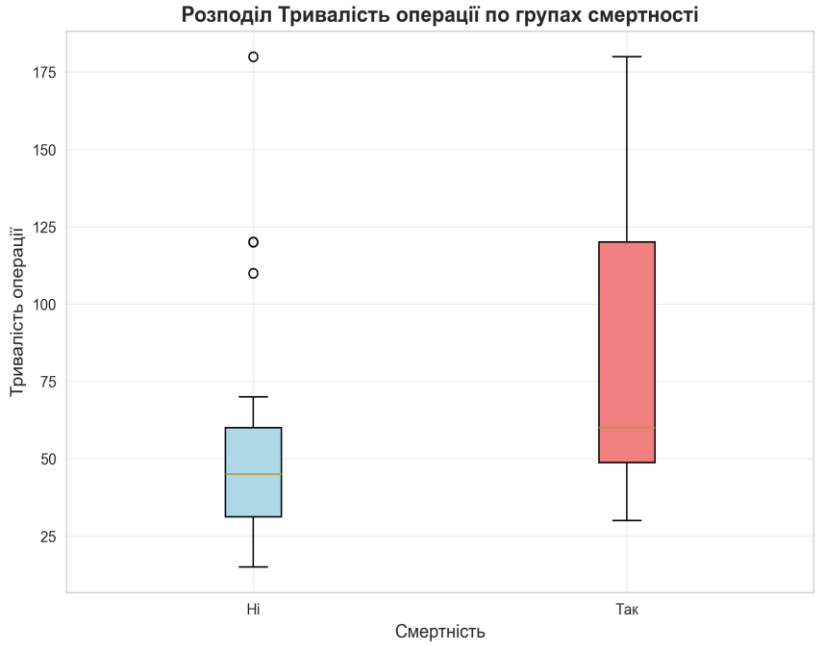


Рисунок 6.18 – Тривалість інтервенційного втручання та смертність

Декілька пацієнтів, які були включені в дослідження, вже мали в анамнезі попередньо проведену коронарографію, це вплинуло на складність трансрадіального повторного доступу через наявну оклюзію променевої артерії. Відомо, що це найчастіше ускладнення проксимальних радіальних доступів. Зіткнувшись із цією складністю, частині пацієнтам була проведена реканалізація такої хронічної оклюзії дистальним трансрадіальним доступом. Це невелика група пацієнтів, в яких перехід на трансфеморальний доступ був неможливим насамперед через анатомічні особливості (кальцифіковані судини, звивистість, периферичний атеросклероз, синдром Леріша). Середнє значення тривалості операції становило 68,6 хв (медіана — 55,0 хв).

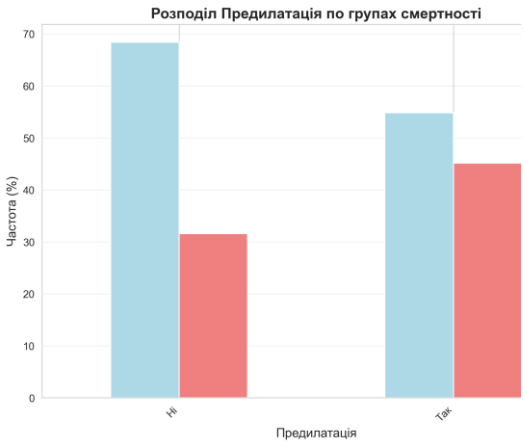
Втім, хоча тривалість втручання і не має чітко регламентованих часових меж, отримані нами дані свідчать: чим довше воно триває, тим більше це асоційовано зі смертністю пацієнтів.

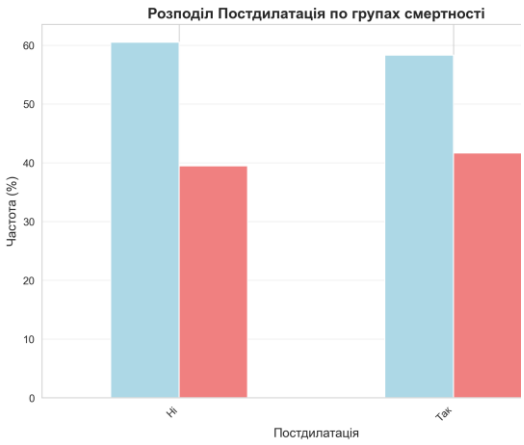
6.3 Інтервенційні методики в когорті пацієнтів з кардіогенним шоком

Розглянемо основні інтервенційні техніки, які застосовувались в цих випадках. Кожна з них впливала і на якість відновлення кровотоку і на тривалість операції.

Взаємозв'язок предилатації та постдилатації зображено на рис. 6.19 та 6.20.

Предилатація — підготовка артерії до стентування у вигляді балонної дилатації місця звуження з метою полегшення заведення та забезпечення повного розкриття стент-системи. Це один із методів підготовки цільового ураження. Як правило, на гострих оклюзіях перевагу має пряме стентування, адже за такого типу стентування зменшується ризик дистальної емболізації тромботичними масами. Проте предилатація застосовується у випадках кальцинованих атеросклеротичних уражень, ригідної бляшки, рефрактерного тромбозу з метою впевненості у тому, що наступне стентування буде з повним розкриттям стент-системи з відсутністю мальпозиції та достатньою мінімальною площею розкриття стента.





Рисунки 6.19–6.20 – Взаємозв'язок предилатації та постдилатації зі смертністю пацієнтів із КШ

Рівень смертності нижче в тій групі пацієнтів, яким не проводилася предилатація. Можна зробити висновок про те, що якщо можна уникнути проведення цієї методики, краще її не застосовувати в когорті пацієнтів з кардіогенним шоком.

Інфляція стент-системи (розкриття на балоні) проводилася за стандартною методикою з дотриманням відповідної інструкції. Інфляція тривала впродовж мінімум 10 секунд, що мало забезпечити повне розкриття бранш стента та розширити кальциновану бляшку. Зауважимо, що при втручаннях у стабільних пацієнтів, термін інфляції бажано подовжити до 15–20 секунд. Проте у випадку інфаркту такі тривалі інфляції вже можуть нанести більше шкоди міокарду, ніж користі від отриманої можливої апозиції.

Постдилатація — це повторна балонна дилатація в межах стент-системи після його первинного розкриття, яка застосовується для покращення конфігурації стента, збільшення його просвіту відповідно до змін діаметра коронарної артерії. Для її проведення використовувалися некомплаєнтні балони з метою досягнення високого тиску. На відміну від предилатації, застосування цієї методики не мало критичної відмінності за смертністю пацієнтів.

Тромбоаспірація (аспіраційна тромбектомія) — це черезшкірна коронарна методика механічного видалення тромботичних мас із просвіту коронарної артерії шляхом їх аспірації через спеціальний катетер, проведений до ділянки тромбозу. Її взаємозв’язок зі смертністю зображено на рис. 6.21. Дистальний кінець катетера підключається до шприц-системи з негативним тиском.

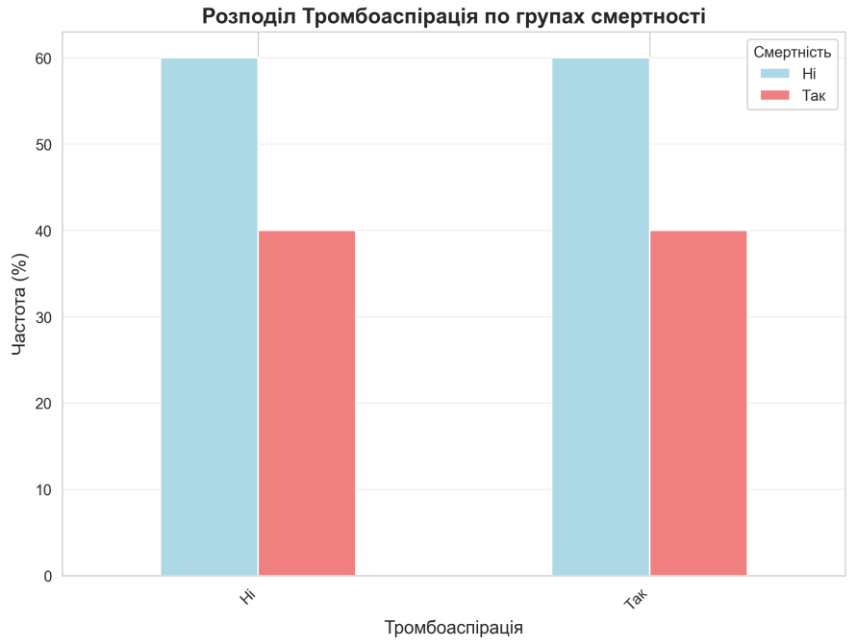


Рисунок 6.21 – Кореляція між тромбоаспірацією та смертністю пацієнтів

Відповідно до сучасних рекомендацій, її рутинне застосування не показане. В даній когорті пацієнтів її застосовували за наявності таких жорстких критеріїв як: залишковий інтракоронарний тромб після проходження провідника або балонування, відсутність антеградного кровотоку після проходження провідником, значне тромботичне навантаження при первинному коронарному тромбозі, неможливість адекватно візуалізувати дистальне русло. На рис. 6.21 показано, як застосування тромбоаспірації асоціювалося зі смертністю. В досліджуваній когорті особливої різниці ми не виявили, на відміну від предилатації. Отже, можна зробити висновок, що для візуалізації оклюзованої ділянки в некальцифікованих артеріях інтервенціоністу доцільніше застосовувати тромбоаспірацію, ніж предилатацію (з метою визначення landing zone для стент-системи).

6.4 Ангіографічний аналіз інфаркт-залежних артерій

За нашими даними, найбільше корелює зі смертністю ураження основного стовбура ЛКА та ОГ ЛКА (рис. 6.22).

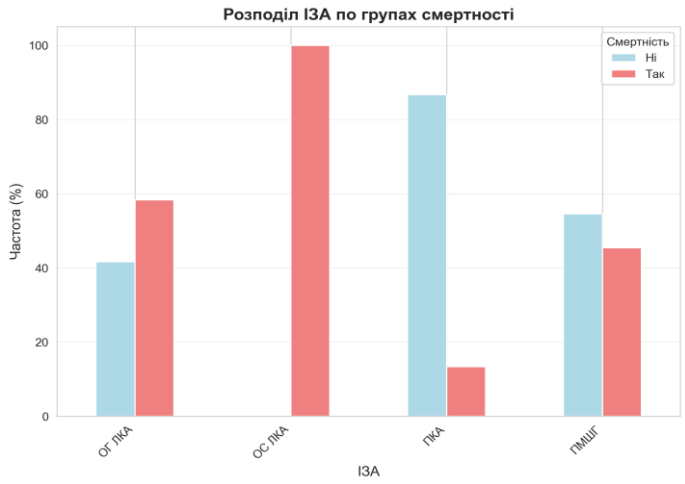


Рисунок 6.22 – Інфаркт-залежна артерія та групи смертності

Рефрактерний кардіогенний шок також часто спостерігався у пацієнтів з гострою оклюзією ОГ ЛКА. Це також супроводжувалося високою смертністю. Найбільш сприятливий перебіг спостерігався у пацієнтів з інфарктом у басейні правої коронарної артерії. Коректним буде в цих випадках зауважити, що важливе значення має тип коронарного кровообігу. За вираженого лівого типу коронарного кровопостачання інфаркт в басейні правої коронарної артерії справді може легше переноситися пацієнтами. Інфаркт за оклюзії ПКА охоплює меншу частину ЛШ, тому краще зберігається фракція викиду, що може зменшувати прояви гострої серцевої недостатності. Крім того, анатомічно правий шлуночок має тоншу стінку, отже набряк може не так сильно компресувати судину, перешкоджаючи відновленню кровотоку. Але, звичайно, інфаркт в ділянці ПКА може бути дуже тяжким з такими ж летальними наслідками і тяжким КШ. Якщо відбувається проксимальна

оклюзія великої домінантної ПКА, це може призводити до різкого зниження переднавантаження лівого шлуночка, артеріальної гіпотензії та шоку.

Тож вагоме значення мала сама ступінь перекриття коронарної артерії (оклюзія / субоклюзія). За нашими даними (рис. 6.23), у разі оклюзії смертність була значно вищою.

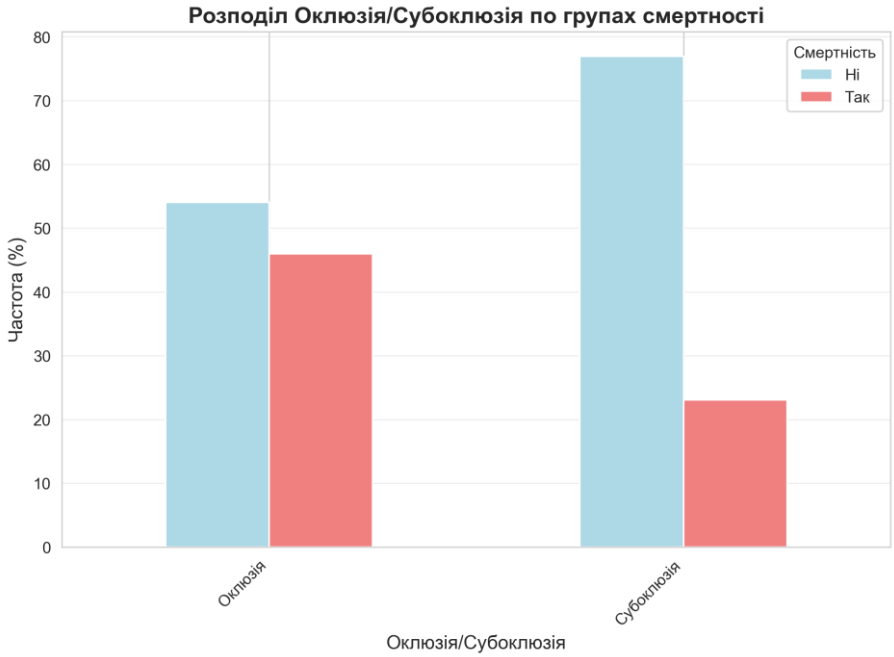


Рисунок 6.23 – Ступінь ураження та рівень смертності

Таким чином, збереження навіть мінімального кровотоку пацієнти переносили краще, ніж повну оклюзію.

Неочікуваним виявилося й те, що пацієнти з багатосудинним ураженням не відрізнялись за рівнем смертності від пацієнтів без інших гемодинамічно значущих уражень (рис. 6.24).

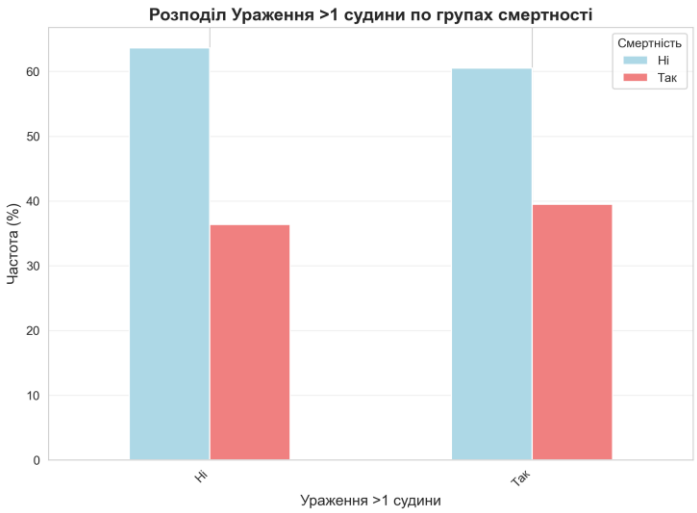


Рисунок 6.24 – Кореляція між багатосудинним ураженням коронарних артерій та смертністю

Тобто того кровотоку, який уже існував при багатосудинному ураженні, було достатньо з погляду необхідного кровопостачання, а відтак намагання досягти повної артеріальної реваскуляризації не мало б впливу на смертність. В цьому контексті ми підтвердили останні рекомендації щодо необхідності реваскуляризації лише ІЗА при КШ, лише culprit lesion. Реваскуляризація інших зон стенозу за одну сесію ЧКВ не приносить користі пацієнтам у стані кардіогенного шоку.

Метою імплантації ВАБК було покращення коронарної перфузії (збільшення діастолічного тиску в аорті) та зменшення постсистолічного навантаження на серце (зниження післянавантаження, підвищення ударного об’єму). Механічна підтримка кровообігу та рівень смертності зображені на рис. 6.25.

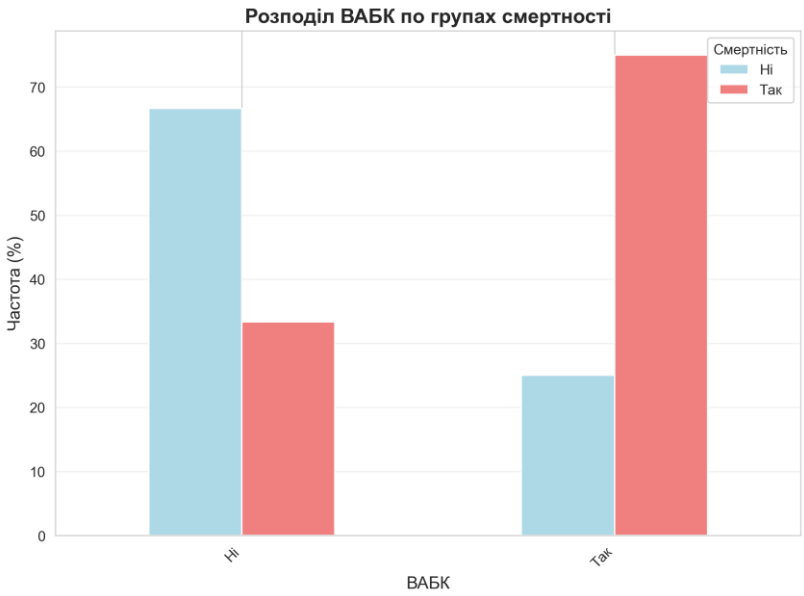
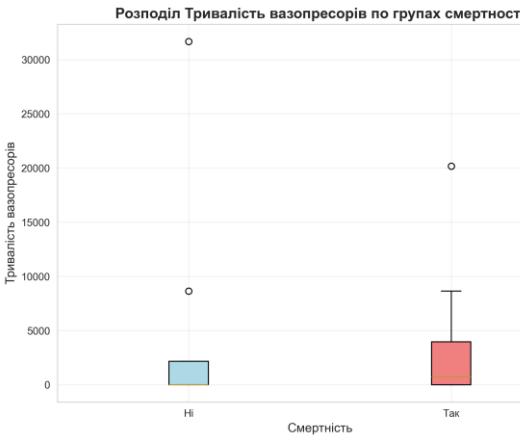


Рисунок 6.25 – Механічна підтримка кровообігу та рівень смертності

Смертність у когорті пацієнтів, яким застосувалася ВАБК, значно вище, ніж у пацієнтів без неї. Продемонстрований вище рисунок викликає бажання не використовувати цю методику. Але варто зазначити, що здебільшого підходи інтервенційних кардіологів до застосування механічних засобів підтримки дуже «стримані», тож імплантація ВАБК відбувалася найкритичнішим пацієнтам у стадії шоку SCAI >C, і відомо, що смертність на таких стадіях дуже висока, попри будь-які засоби підтримки (навіть Impella та ECMO). Саме тому дуже важко об’єктивно оцінити отримані дані. Таким чином, ми не можемо зробити висновок, що ВАБК підвищує смертність; необхідно проводити подальші дослідження з більш широким її застосуванням.

6.5 Інотропна підтримка

Окремо розглянемо тривалість та дозу проведеної інотропної підтримки та її взаємозв’язок зі смертністю (рис. 6.26 та 6.27**)**.





Рисунки 6.26 та 6.27. Вазопресорна підтримка в групі КШ

Ті, хто вижив, або взагалі не отримували адреноміметиків або отримували їх у мінімальній дозі. На жаль, середні та високі дози асоціювалися зі 100% смертністю. Наведені дані структуровані в табл. 6.9, 6.10 та 6.11.

Таблиця 6.9 – Описова статистика кількісних змінних

Змінна	**n**	**Середнє ± SD**	**Медіана (IQR)**	**Мін**	**Макс**
Вік	50	69,34 ± 11,65	68,50 (61,00 - 78,75)	44,00	90,00
Тривалість ішемії (хв)	49	699,18 ± 865,12	360,00 (180,00 - 720,00)	60,00	2880,00
Двері-Балон (хв)	49	63,47 ± 58,95	40,00 (30,00 - 80,00)	10,00	360,00
Тривалість операції (хв)	50	68,60 ± 43,52	55,00 (40,00 - 110,00)	15,00	180,00
Час у ВРІТ (хв)	46	3730,39 ± 6734,72	16,50 (5,00 - 5760,00)	1,00	27360,00
Тривалість вазопресорів (хв)	22	3866,23 ± 7852,15	16,00 (3,75 - 3960,00)	1,00	31680,00
Тиск систолічний (мм рт.ст.)	50	83,10 ± 12,53	90,00 (80,00 - 90,00)	20,00	95,00

Продовження таблиці 6.9

Змінна	n	Середнє ± SD	Медіана (IQR)	Мін	Макс
Тиск діастолічний (мм рт.ст.)	50	54,90 ± 10,71	60,00 (50,00 - 60,00)	10,00	70,00
Тиск середній артеріальний (мм рт.ст.)	50	64,30 ± 10,89	70,00 (60,00 - 70,00)	13,33	75,00
ФВ при госпіталізації (%)	50	36,45 ± 11,34	35,50 (30,00 - 45,00)	10,00	58,00
Лактат при госпіталізації	7	4,71 ± 4,24	2,96 (1,98 - 5,46)	1,69	13,47
Тропонін при госпіталізації	18	22,16 ± 20,13	21,09 (1,10 - 37,90)	0,05	50,10
Тропонін на 3 день	10	24,85 ± 19,95	15,82 (9,85 - 46,82)	1,65	50,10
Тривалість ВАБК	2	30,00 ± 0,00	30,00 (30,00 - 30,00)	30,00	30,00
Тривалість ШВЛ	10	607,00 ± 717,39	85,00 (40,00 - 1440,00)	30,00	1440,00
Лактат на 3 добу	5	4,12 ± 2,58	3,35 (2,52 - 4,95)	1,60	8,18

Таблиця 6.10 – Описова статистика кількісних змінних за статусом смертності

Змінна	Летальність	n	Середнє ± SD	Медіана (IQR)	Мін	Макс	p-value
Вік	Ні	30	65,77 ± 11,83	63,00 (57,00 - 76,50)	44,00	87,00	**0,0077**
	Так	20	74,70 ± 9,27	72,50 (69,50 - 84,00)	56,00	90,00	

Продовження таблиці 6.10

Змінна	Летальність	n	Середнє ± SD	Медіана (IQR)	Мін	Макс	p-value
Тривалість ішемії (хв)	Ні	30	512,00 ± 536,13	360,00 (195,00 - 720,00)	120,00	2880,00	0,6775
	Так	19	994,74 ± 1175,64	360,00 (120,00 - 1800,00)	60,00	2880,00	
Двері-Балон (хв)	Ні	29	53,62 ± 40,02	40,00 (30,00 - 70,00)	15,00	180,00	0,2402
	Так	20	77,75 ± 77,82	47,50 (37,50 - 97,50)	10,00	360,00	
Тривалість операції (хв)	Ні	30	58,83 ± 39,43	45,00 (31,25 - 60,00)	15,00	180,00	**0,0313**
	Так	20	83,25 ± 46,21	60,00 (48,75 - 120,00)	30,00	180,00	
Час у ВРІТ (хв)	Ні	28	2834,75 ± 5829,54	9,00 (4,75 - 5760,00)	1,00	27360,00	0,2742
	Так	18	5123,61 ± 7919,03	1440,00 (9,00 - 7560,00)	1,00	24480,00	
Тривалість вазопресорів (хв)	Ні	8	5044,50 ± 11178,40	7,00 (2,50 - 2172,75)	1,00	31680,00	0,4707
	Так	14	3192,93 ± 5565,21	731,50 (9,00 - 3960,00)	1,00	20160,00	
Тиск систолічний (мм рт.ст.)	Ні	30	87,00 ± 7,02	90,00 (86,25 - 90,00)	60,00	95,00	**0,0025**
	Так	20	77,25 ± 16,42	80,00 (70,00 - 90,00)	20,00	90,00	

Продовження таблиці 6.10

Змінна	Летальність	n	Середнє ± SD	Медіана (IQR)	Мін	Макс	p-value
Тиск діастолічний (мм рт.ст.)	Ні	30	57,33 ± 7,74	60,00 (60,00 - 60,00)	40,00	70,00	0,0606
	Так	20	51,25 ± 13,46	60,00 (47,50 - 60,00)	10,00	65,00	
Тиск середній артеріальний (мм рт.ст.)	Ні	30	67,22 ± 6,95	70,00 (70,00 - 70,00)	46,67	75,00	**0,0051**
	Так	20	59,92 ± 14,07	66,67 (55,00 - 70,00)	13,33	71,67	
ФВ при госпіталізації (%)	Ні	30	41,73 ± 8,84	41,50 (36,75 - 47,00)	24,00	58,00	**<0,001**
	Так	20	28,52 ± 10,11	30,00 (23,62 - 31,00)	10,00	55,00	
Лактат при госпіталізації	Ні	3	2,67 ± 1,43	2,00 (1,84 - 3,15)	1,69	4,31	0,4000
	Так	4	6,25 ± 5,21	4,78 (2,71 - 8,32)	1,95	13,47	
Тропонін при госпіталізації	Ні	13	21,91 ± 21,18	22,89 (0,95 - 37,90)	0,05	50,10	0,9241
	Так	5	22,80 ± 19,40	19,30 (11,55 - 33,00)	0,07	50,10	
Тропонін на 3 добу	Ні	8	23,15 ± 19,95	14,20 (8,98 - 41,88)	1,65	50,10	0,5333
	Так	2	31,67 ± 26,06	31,67 (22,45 - 40,89)	13,24	50,10	

Продовження таблиці 6.10

Змінна	Летальність	n	Середнє ± SD	Медіана (IQR)	Мін	Макс	p-value
Тривалість ВАБК	Ні	1	30,00	-	-	-	N/A
	Так	1	30,00	-	-	-	
Тривалість ШВЛ	Ні	2	1440,00 ± 0,00	1440,00 (1440,00 - 1440,00)	1440,00	1440,00	0,1778
	Так	8	398,75 ± 643,33	45,00 (37,50 - 450,00)	30,00	1440,00	
Лактат на 3 добу	Ні	3	2,49 ± 0,88	2,52 (2,06 - 2,94)	1,60	3,35	0,2000
	Так	2	6,56 ± 2,28	6,56 (5,76 - 7,37)	4,95	8,18	

Таблиця 6.11 – Загальна описова статистика категоріальних змінних

Змінна	Категорія	n (%)
Стать	Ч	32 (64,0%)
	Ж	18 (36,0%)
СЛР	Так	29 (58,0%)
	Ні	21 (42,0%)
ВАБК	Ні	42 (84,0%)
	Так	8 (16,0%)
Ураження >1 судини	Так	38 (77,6%)
	Ні	11 (22,4%)
Стадія шока (SCAI)	B	21 (42,0%)
	C	16 (32,0%)
	D	8 (16,0%)
	E	5 (10,0%)
Оклюзія/Субоклюзія	Оклюзія	37 (74,0%)
	Субоклюзія	13 (26,0%)

Продовження таблиці 6.11

Змінна	Категорія	n (%)
ІЗА	ПМШГ	22 (44,0%)
	ПКА	15 (30,0%)
	ОГ ЛКА	12 (24,0%)
	ОС ЛКА	1 (2,0%)
Тромбоаспірація	Ні	35 (70,0%)
	Так	15 (30,0%)
Предилатація	Так	31 (62,0%)
	Ні	19 (38,0%)
Постдилатація	Ні	38 (76,0%)
	Так	12 (24,0%)
В/гормони	Ні	42 (84,0%)
	Так	8 (16,0%)
TIMI після стент	3	37 (74,0%)
	0	11 (22,0%)
	1	1 (2,0%)
	2	1 (2,0%)
TIMI після гормонів	Ні	42 (84,0%)
	3	5 (10,0%)
	2	2 (4,0%)
	1	1 (2,0%)
Потреба в ШВЛ	Ні	32 (64,0%)
	Так	18 (36,0%)
Доза вазопресорної підтримки	Ні	26 (52,0%)
	Середні	11 (22,0%)
	Мінімальні	10 (20,0%)
	Високі	2 (4,0%)
	Середні-високі	1 (2,0%)

Серед обстежуваних пацієнтів переважали чоловіки — 32 особи (64,0%), тоді як жінки становили 18 осіб (36,0%).

Предилатацію виконано 31 пацієнту (62,0%). Ця опціональна методика застосовувалася інтервенціоністами у більшій частині випадків. Натомість постдилатація застосовувалася рідше — у 24,0% випадків, а у 76,0% пацієнтів не проводилася.

За шкалою відновлення кровотоку після стентування більшості вдавалося досягнути найвищого показника — TIMI 3 (74,0% випадків) TIMI 1–2 по 2,0% та TIMI 0 — 22%. Тобто доволі велика кількість пацієнтів мали TIMI 0.

Потреба в ШВЛ була у 18 пацієнтів (36,0%), при цьому 52,0% пацієнтів не потребували вазопресорної підтримки, а серед тих, хто потребував, частіше спостерігалися середні (22,0%) або мінімальні (20,0%) дози; високі та середньо-високі дози спостерігалися рідко (4,0% та 2,0% відповідно).

Таблиця 6.12 – Описова статистика категоріальних змінних за статусом смертності

Змінна	**Категорія**	**Смертність = Ні**	**Смертність = Так**	**p-value**
Стать	Ж	8 (26,7%)	10 (50,0%)	0,1341
	Ч	22 (73,3%)	10 (50,0%)	
СЛР	Ні	21 (70,0%)	0 (0,0%)	**<0,001**
	Так	9 (30,0%)	20 (100,0%)	
ВАБК	Ні	28 (93,3%)	14 (70,0%)	**0,0469**
	Так	2 (6,7%)	6 (30,0%)	
Ураження >1 судини	Ні	7 (23,3%)	4 (21,1%)	1,0000
	Так	23 (76,7%)	15 (78,9%)	
Стадія шоку (SCAI)	B	17 (56,7%)	4 (20,0%)	0,0710
	C	8 (26,7%)	8 (40,0%)	
	D	3 (10,0%)	5 (25,0%)	
	E	2 (6,7%)	3 (15,0%)	

Продовження таблиці 6.12

Оклюзія/ Субоклюзія	Оклюзія	20 (66,7%)	17 (85,0%)	0,1969
	Субоклюзія	10 (33,3%)	3 (15,0%)	
ІЗА	ОГ ЛКА	5 (16,7%)	7 (35,0%)	**0,0482**
	ОС ЛКА	0 (0,0%)	1 (5,0%)	
	ПКА	13 (43,3%)	2 (10,0%)	
	ПМШГ	12 (40,0%)	10 (50,0%)	
Тромбоаспірація	Ні	21 (70,0%)	14 (70,0%)	1,0000
	Так	9 (30,0%)	6 (30,0%)	
Предилатація	Ні	13 (43,3%)	6 (30,0%)	0,3872
	Так	17 (56,7%)	14 (70,0%)	
Постдилатація	Ні	23 (76,7%)	15 (75,0%)	1,0000
	Так	7 (23,3%)	5 (25,0%)	
В/гормони	Ні	28 (93,3%)	14 (70,0%)	**0,0469**
	Так	2 (6,7%)	6 (30,0%)	
TIMI після стентування	0	2 (6,7%)	9 (45,0%)	**0,0020**
	1	0 (0,0%)	1 (5,0%)	
	2	0 (0,0%)	1 (5,0%)	
	3	28 (93,3%)	9 (45,0%)	
TIMI після гормонів	1	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0,1063
	2	0 (0,0%)	2 (10,0%)	
	3	2 (6,7%)	3 (15,0%)	
	Ні	28 (93,3%)	14 (70,0%)	
Потреба в ШВЛ	Ні	27 (90,0%)	5 (25,0%)	**<0,001**
	Так	3 (10,0%)	15 (75,0%)	
Доза вазопресорної підтримки	Високі	0 (0,0%)	2 (10,0%)	**<0,001**
	Мінімальні	8 (26,7%)	2 (10,0%)	
	Ні	22 (73,3%)	4 (20,0%)	
	Середні	0 (0,0%)	11 (55,0%)	
	Середні-високі	0 (0,0%)	1 (5,0%)	

Серед летальних випадків частка жінок була вищою (50,0% проти 26,7%), проте ця різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,1341$).

Дуже характерним було проведення СЛР. Усі пацієнти з летальним наслідком потребували реанімаційних заходів. Лише 30% пацієнтів, яким проводили СЛР, вижили ($p < 0,001$).

Використання ВАБК було значуще частішим у групі летальності: 30,0% проти 6,7% у групі без летального наслідку ($p = 0,0469$).

Цікавою особливістю також було те, що у групі летальності частіше було ураження в огинаючій гілці ЛКА (35,0% проти 16,7%), тоді як у групі без летальності превалювала права коронарна артерія (43,3% проти 10,0%). Частка ураження ПМШГ залишалася високою в обох групах (50,0% проти 40,0%).

Показники TIMI після стентування значуще нижче у групі летальності ($p = 0,0020$): TIMI 3 досягнуто лише у 45,0% пацієнтів з летальним наслідком порівняно з 93,3% у групі без летальності, тоді як TIMI 0 реєструвався у 45,0% випадків летальності проти 6,7% без летальності. Аналіз смертності представлено на рис. 6.28 та в табл. 6.13.

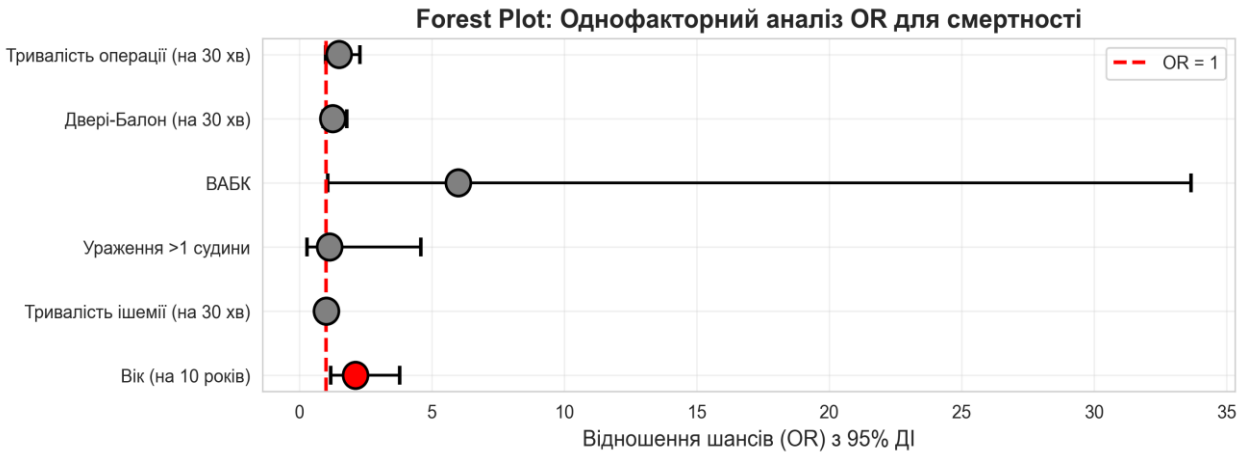


Рисунок 6.28 – Аналіз смертності пацієнтів із КШ

Таблиця 6.13 – Однофакторний аналіз OR для смертності

Предиктор	OR	95% ДІ	p-value	n	Примітка
Вік (на 10 років)	**2,12**	**[1,19, 3,78]**	**0,0109**	**50**	*
Тривалість ішемії (на 30 хв)	1,02	[1,00, 1,04]	0,0727	49	н.з.
Ураження >1 судини	1,14	[0,28, 4,58]	1,0000	49	н.з.
ВАБК	**6,00**	**[1,07, 33,65]**	**0,0469**	**50**	*
Двері-Балон (на 30 хв)	1,26	[0,89, 1,79]	0,1920	49	н.з.
Тривалість операції (на 30 хв)	1,50	[0,98, 2,29]	0,0599	50	н.з.
Стадія шоку (висока C/D/E vs низька A/B)	**5,23**	**[1,41, 19,43]**	**0,0183**	**50**	*
TIMI після стент (<3 vs 3)	**17,11**	**[3,18, 92,13]**	**0,0002**	**50**	***
Стать	0,36	[0,11, 1,20]	0,1341	50	н.з.
Фракція викиду на госпіталізації (на 10%)	**0,22**	**[0,09, 0,53]**	**0,0006**	**50**	***
Тропонін на госпіталізації (на 1 нг/мл)	1,00	[0,95, 1,06]	0,9312	18	н.з.
Систолічний АТ (на 10 мм рт.ст.)	**0,37**	**[0,17, 0,82]**	**0,0143**	**50**	*
Тривалість вазопресорів (на 30 хв)	1,00	[1,00, 1,00]	0,5933	22	н.з.
Тривалість ВРІТ (на 1 день)	1,08	[0,94, 1,23]	0,2707	46	н.з.
Діастолічний АТ (на 10 мм рт.ст.)	0,55	[0,30, 1,04]	0,0659	50	н.з.
Середній АТ (на 10 мм рт.ст.)	**0,46**	**[0,22, 0,95]**	**0,0347**	**50**	*
Тропонін на 3 добу (на 1 нг/мл)	1,02	[0,94, 1,11]	0,5755	10	н.з.
Тривалість ВВЛ (на 1 добу)	0,00	[0,00, inf]	1,0000	10	н.з.

*Примітка: *** p < ,.001, ** p < 0,01, * p < 0,05, н.з. – не значуще. OR – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал.*

Однофакторний аналіз відношення шансів (Odds Ratio, OR) — це оцінка між фактором ризику і наявністю певного результату. Значення OR > 1 вказує на підвищення шансів летального наслідку, тоді як OR < 1 — на зниження шансів.

Аналізуючи наведену таблицю, ми бачимо що в досліджуваній групі найбільш виражена кореляція між певним фактором ризику та смертністю була у ступеню кровотоку після стентування (TIMI <3 vs TIMI 3). OR = 17,11 (95% ДІ 3,18–92,13; p = 0,0002). Дані досить вагомі, адже у пацієнтів з TIMI <3 шанси мати летальний наслідок приблизно у 17 разів вище, ніж при TIMI 3.

Важливим фактором також була фракція викиду ЛШ. Можна зробити висновок, що на кожне підвищення ФВ на 10% шанси смерті знижувалися (OR = 0,22; 95% ДІ 0,09–0,53; p = 0,0006). Це вже показник гемодинаміки, який відіграє ключову роль у забезпеченні кровообігу. Отже, чим вище функція лівого шлуночка, тим менше шансів летального наслідку. Це стосується й показників артеріального тиску. Збільшення систолічного тиску на кожні 10 мм рт.ст. асоціювалося зі зниженням шансів летальності (OR = 0,37; 95% ДІ 0,17–0,82; p = 0,0143).

Серед демографічних показників важливим був вік. При збільшенні віку на 10 років шанси летальності зростали більш ніж удвічі (OR = 2,12; 95% ДІ 1,19–3,78; p = 0,0109).

Високі стадії SCAI (C/D/E) порівняно з A/B асоціювалися з підвищенням шансів смерті більш ніж у 5 разів (OR = 5,23; 95% ДІ 1,41–19,43; p = 0,0183).

Застосування ВАБК асоціювалося зі зростанням шансів летальності (OR = 6,00; 95% ДІ 1,07–33,65; p = 0,0469).

Тривалість ішемії (OR = 1,02; p = 0,0727) як і тривалість операції (OR = 1,50; p = 0,0599) в цій когорті пацієнтів не продемонстрували статистичної значущості.

Висновки до Розділу 6

1. Тривалість гострої ішемії збільшує ризик розвитку кардіогенного шоку, це було доведено в попередніх розділах, проте в самій групі КШ цей фактор не асоціювався зі збільшенням летальності

2. Для оцінки ефективності механічної підтримки кровообігу необхідно залучити більшу кількість пацієнтів. Вища летальність у пацієнтів, яким проводили ВАБК, відображає вихідну (термінальну) тяжкість стану, а не сутність чи доцільність методики.

3. Показники гемодинаміки чітко відображають циркуляторний колапс при КШ і корелюють зі смертністю. На відміну від тропоніну як маркера некрозу міокарда, визначення концентрації лактату в артеріальній крові для оцінки тканинної гіпоперфузії демонструє більш чітку асоціацію зі смертністю у пацієнтів із КШ.

4. Пацієнти у стані кардіогенного шоку з летальним наслідком були значно старші за тих, хто вижив (медіана 72,5 року проти 63,0 року; $p = 0,0077$).

5. Тривалість оперативного втручання була вище в групі померлих. Частково це пояснюється тяжкістю стану пацієнта та певними анатомічними особливостями, проте чим швидше буде проведена операція, тим вище шанси на виживання. Тому ми вважаємо, що пряме стентування без застосування інших додаткових методик повинно мати перевагу у стратегії ЧКВ. Чим швидше буде відкрита артерія, тим вище шанси вижити.

6. У групі летальності реєструвалися нижчі показники як систолічного (медіана 80,0 мм рт.ст. проти 90,0 мм рт.ст.; $p = 0,0025$), так і середнього артеріального тиску (медіана 66,67 мм рт.ст. проти 70,0 мм рт.ст.; $p = 0,0051$). Щодо діастолічного тиску, то суттєвої різниці у групах не було, хоча наявна тенденція до його зменшення у групі летальності ($p = 0,0606$).

7. Фракція викиду була значно менше в групі летальності (медіана 30,0% проти 41,5%; $p < 0,001$).

8. Тривалість перебування пацієнтів у ВІТ та тривалість застосування вазопресорних агентів значно не різнилася у групах ($p = 0,2742$ та $p = 0,4707$

відповідно), але для цих показників характерна широка вибірка (розкид значень), що може впливати на оцінку цих показників. Це також стосується тривалості ВАБК та ШВЛ (p = 0,1778).

9. Летальний наслідок асоціювався з більшою тяжкістю клінічного стану: проведення серцево-легеневої реанімації, ШВЛ, ВАБК, високі дози вазопресорної підтримки.

10. Однофакторний аналіз (рис. 6.28) продемонстрував, що летальність найбільш тісно асоційована з нижчою оцінкою кровотоку за шкалою TIMI (<3) після стентування, нижчою фракцією викиду та вищою стадією шоку за класифікацією SCAI.

Результати дослідження знайшли відображення в наступних наукових публікаціях:

1. Шпак, С. С., Сало, С. В., Левчишина, О. В., Антимис-Остапчук, О. І., & Мірзоєв, С. Ф. (2026). Формування регістру та аналіз результатів лікування пацієнтів з кардіогенним шоком. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *34*(1), 10–18. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2026.34(1).10-18.

2. Сало, С. В., Гаврилишин, А. Ю., Левчишина, О. В., & Шпак, С. С. (2022). Застосування дистального трансрадіального доступу для реканалізації хронічних оклюзій променевої артерії. Український журнал серцево-судинної хірургії, *30*(2), 67–71. https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(02)/SG024-6771.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST залишається однією з найскладніших клінічних ситуацій у сучасній кардіології, оскільки результат лікування безпосередньо залежить від швидкості відновлення коронарного кровоплину. Запровадження балонної ангіопластики та подальший розвиток первинного черезшкірного коронарного втручання змінили підходи до лікування інфаркту міокарда й сприяли зниженню смертності [10]. Важливу роль у формуванні сучасної системи реперфузійної допомоги відіграла європейська ініціатива Stent for Life [51], яка підтримала створення мережі регіональних центрів із цілодобовою готовністю до виконання ургентних втручань. На момент написання цієї роботи в Україні функціонували 56 реперфузійних центрів, 37 з яких могли надавати, в тому числі повний обсяг і кардіохірургічної допомоги. За офіційним звітом Асоціації серцево-судинних хірургів України, у 2025 році в місті Київ діяло 11 катетеризаційних центрів. Це важливо, адже цільовий норматив прибуття бригади екстреної медичної допомоги до пацієнта з підозрою на інфаркт міокарда має становити до 20 хв, а за відсутності або неефективності дихання у пацієнта, втрати свідомості чи ознак зупинки кровообігу — до 10 хв. Ефективність реперфузійної стратегії визначається не лише технічною можливістю виконати ЧКВ, а й організацією допомоги від моменту появи симптомів до відновлення кровоплину. Після прибуття карети швидкої медичної допомоги лікарі реєструють електрокардіограму, що відповідає першому медичному контакту. Згідно з європейськими рекомендаціями, у пацієнтів із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST проміжок від першого медичного контакту до проведення первинного ПКВ не має перевищувати 120 хв, а цільовий показник «Двері–Балон» (door-to-balloon) повинен становити <90 хв. Тому пацієнта із STEMI доцільно транспортувати безпосередньо за визначеним маршрутом до закладу, де цілодобово працює відділення інтервенційної кардіології. Завчасне повідомлення такого центру дає змогу

підготувати кардіолога, анестезіолога та інтервенційного кардіолога до госпіталізації, а за підозри на кардіогенний шок — підготувати системи механічної підтримки кровообігу. За клінічної готовності пацієнта можна транспортувати з приймального відділення безпосередньо до катетеризаційної лабораторії, минаючи реанімаційне відділення або блок інтенсивної терапії.

Аналіз власного клінічного матеріалу показав, що за налагодженої логістики та своєчасної госпіталізації значна частина загальної затримки виникала ще до виклику екстреної медичної допомоги. Усі пацієнти отримували необхідну первинну медикаментозну терапію, яка включала подвійну антитромбоцитарну терапію аспірином і клопідогрелем, знеболення, а за показаннями — кисневу або інотропну підтримку. У більшості випадків тривалість транспортування не перевищувала рекомендованого Європейським товариством кардіологів часу. Проте при такій налагодженій маршрутизації у досліджуваній нами популяції значною була частка пацієнтів вже із підгострою стадією інфаркту міокарда. За даними анамнезу хвороби госпіталізованих пацієнтів, проміжок від появи перших симптомів до звернення по медичну допомогу сягав 48 год. У європейських дослідженнях до «late STEMI presenters» [31] зазвичай відносять пацієнтів із тривалістю ішемії >12 год, однак для сформованих у цій роботі груп такий інтервал був недостатньо диференційованим. Це обґрунтувало окремий аналіз результатів реваскуляризації залежно від фактичної тривалості гострої ішемії.

Відповідно до поставленої мети, проведене нами дослідження було зосереджено на чотирьох взаємопов’язаних напрямах: оцінюванні впливу тривалості ішемії на безпосередній результат реваскуляризації інфаркт-залежної артерії, визначенні чинників успішності ЧКВ, аналізі результатів внутрішньокоронарного введення глюкокортикоїдів при феномені no-reflow та характеристиці пацієнтів із кардіогенним шоком. Ступінь відновлення ангіографічного кровоплину оцінювали за шкалою TIMI. Клінічну оцінку доповнювали визначенням рівнів тропоніну й лактату, електрокардіографією, ехокардіографією. Така побудова дослідження дозволила зіставити тривалість

ішемії, отриманий ангіографічний результат, дослідити розвиток no-reflow і особливості перебігу кардіогенного шоку в межах єдиної клініко-ангіографічної концепції.

Досліджувану когорту формували серед повнолітніх пацієнтів із клінічними проявами гострої ішемії міокарда та гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST або його електрокардіографічними еквівалентами. Електрокардіографічним критерієм була елевація сегмента ST у двох суміжних відведеннях: ≥1 мм у всіх відведеннях, крім V2–V3; для V2–V3 — ≥2 мм у чоловіків віком ≥40 років, ≥2,5 мм у чоловіків віком <40 років і ≥1,5 мм у жінок будь-якого віку. Ангіографічно підтверджений коронарний тромбоз у вигляді оклюзії або субоклюзії інфаркт-залежної артерії. До аналізу також входили пацієнти із STEMI, у яких виникали шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків або асистолія, пацієнти після успішної реанімації з приводу позагоспітальної зупинки кровообігу та хворі з кардіогенним шоком.

Для збереження клінічної однорідності вибірки не включали пацієнтів віком <18 років, хворих з вторинним інфарктом міокарда. Диференціальний діагноз no-reflow проведено з дисекцією та тромбозом ІЗА. Також виключали стани з неішемічною причиною кардіогенного шоку, серед яких тампонада серця, міокардит і тромбоемболія легеневої артерії; крім того, виключали пацієнтів з аортокоронарним шунтуванням в анамнезі, алергічною реакцією на рентгенконтрастну речовину, пацієнтів із раніше виявленою хронічною оклюзією коронарної артерії в зоні інфаркту та пацієнтів із раніше підтвердженою аневризмою лівого шлуночка. Такий підхід забезпечував спрямованість аналізу на ішемічне ураження, пов’язане з гострою оклюзією інфаркт-залежної артерії та необхідністю невідкладної реваскуляризації.

До аналізу впливу тривалості гострої ішемії включено 160 пацієнтів із STEMI, яким виконано первинне ЧКВ. Безпосередній результат втручання визначали за ступенем відновлення епікардіального кровоплину в інфаркт-залежній артерії. Такий підхід відповідав першому напряму роботи й дозволив оцінити не формальну прохідність артерії, а якість досягнутої реперфузії.

Методологічною основою для інтерпретації ангіографічного результату були дослідження TIMI I [92] та TIMI II [98]. У дослідженні TIMI I порівнювали здатність рекомбінантного тканинного активатора плазміногену і стрептокінази відновлювати прохідність інфаркт-залежної артерії, а також оцінювали доцільність ангіопластики після тромболізису. До основного аналізу реперфузії увійшли 232 пацієнти. Спільним з нашим дослідженням методологічним елементом була ангіографічна оцінка епікардіального кровоплину. Шкалу TIMI flow grade застосовували для стандартизованої характеристики цього показника, причому найсприятливіший прогноз асоціювався з досягненням TIMI 3. У дослідженні TIMI 2 додатково вивчали строки проведення коронарографії після тромболізису. Водночас пряме перенесення результатів TIMI 1 і TIMI 2 на сучасну практику ЧКВ є не зовсім доцільним, оскільки ці дослідження проводили в період балонної ангіопластики без сучасних стентів, радіального доступу та потужних інгібіторів P2Y12. Однак класифікація TIMI залишається базовою для оцінки епікардіального кровотоку.

У власній когорті більша тривалість гострої ішемії була пов’язана з нижчою ймовірністю досягнення кровоплину TIMI 3 та вищою частотою кардіогенного шоку і феномену no-reflow. Необхідність реваскуляризації у пацієнтів із тривалістю ішемії <24 год не викликала сумніву. Для пацієнтів із тривалістю ішемії >24 год на момент проведення дослідження не було однозначних даних ані на користь рутинного втручання в усіх випадках, ані на користь відмови від нього, особливо за критичного стану. Тому за наявності больового синдрому або кардіогенного шоку реваскуляризацію проводили за життєвими показаннями, тим більше, що у пацієнтів із тривалою ішемією та оклюзією інфаркт-залежної артерії ангіографічно не було виявлено сформованих колатералей з інших артеріальних басейнів, що могло відповідати гострому характеру оклюзії без компенсаторного кровотоку. Зауважимо, що за субоклюзії інфаркт-залежної артерії зі стенозом 99% феномен no-reflow спостерігали рідше.

Інтервенційну тактику під час ЧКВ обирали на розсуд оператора, хоча в Центрі, де проводилося дослідження, перевагу віддавали прямому стентуванню. Погіршення кровоплину реєстрували після предилатації або тромбоаспірації. Висока частота предилатації в обох групах відображала складність коронарної анатомії, зокрема масивний кальциноз та організовані тромботичні маси, які могли перешкоджати проведенню, позиціонуванню й повному розкриттю стент-системи. Дійсно, рутинне застосування тромбоаспірації не відповідає сучасним рекомендаціям (це засновано на дослідженнях TASTE [28] та TOTAL [42]), однак її часте використання в цій когорті було пов’язане з наявністю масивного тромбозу. Однак останнім часом з'являється все більше досліджень, які знову починають вивчати результати тромбоаспірації, зокрема із застосуванням системи Penumbra — технології, запозиченої з операції тромбекстракції при ішемічному інсульті.

Таким чином, результати підтвердили клінічне значення тривалості ішемії та ангіографічних особливостей ураження для безпосередньої ефективності первинного ЧКВ.

Отримані нами дані також підтверджують важливість такого ускладнення як no-reflow. За даними закордонних публікацій, частота його виникнення коливається в межах 2–44% при проведенні ЧКВ. У нашому дослідженні серед пацієнтів із тривалістю ішемії 24–48 год цей показник становив 30,8%, тоді як за тривалості >48 год феномен no-reflow виник у 100% випадків. Отримані значення перевищували наведені літературні показники, однак досліджувана вибірка характеризувалася складнішим клінічним профілем. Для коректної інтерпретації результату ішемічно-реперфузійне пошкодження та ангіографічний no-reflow відмежовували від дисекції або інтракоронарного тромбозу, оскільки в останніх випадках запропоновані до застосування глюкокортикоїди не мають відповідного патофізіологічного впливу. Мова йде про розвиток ішемічно-реперфузійного пошкодження з формуванням набряку міокарда та як результат екстравазальної компресії коронарної артерії. Під час первинного ЧКВ, коли внаслідок тривалої ішемії і

прогресування некрозу, відбувається пошкодження клітинних мембран кардіоміоцитів та ендотеліоцитів і при відкритті попередньої оклюзії відновлений кровотік разом із потоком кальцію потрапляє до вже пошкоджених клітин, провокує їх скорочення, що лише посилює клітинний розрив з вивільненням внутрішньоклітинного вмісту та посилює набряк інтерстицію. Одночасно з цим відбувається потужна прозапальна реакція, з накопиченням лейкоцитів, тромбоцитів, лімфоцитів. Саме за такого патогенезу глюкокортикоїди є доцільними: вони сприяють стабілізації клітинних мембран, перешкоджають подальшому розвитку набряку та знижують вираженість запальних процесів. Однак цього ефекту треба досягти швидко, саме тому доза повинна бути великою (пульс-терапія), адже відповідно до фармакокінетики та фармакодинаміки ГКК, їхня клітинна дія, ефект якої проявляється вже через кілька хвилин, можна забезпечити лише значними ударними дозами. Передбачалося, що стабілізація клітинних мембран, зменшення інтерстиціального набряку, пригнічення адгезії лейкоцитів і продукції прозапальних цитокінів можуть зменшити екстравазальну компресію мікросудин та сприяти відновленню кровоплину. Тому методика введення полягала у однократному застосуванні 250 мг метилпреднізолону, введеного інтракоронарно через аспіраційний мікрокатетер локально в зону ІЗА.

Традиційно, при виникненні no-reflow застосовували верапаміл і нітрогліцерин. Якщо відновити кровоплин не вдавалося, процедуру завершували з кровоплином TIMI 0–1. Інших можливостей покращити кровотік не було. На жаль, навіть якщо використовувати верапаміл, його застосування могло бути обмежене за наявності серцевої недостатності, брадикардії або артеріальної гіпотензії. Через відсутність загальноприйнятої оптимальної стратегії лікування no-reflow, а також розуміння підґрунтя розвитку даного ускладнення, нами й стало вивчення ефективності ГКК.

Під час і безпосередньо після введення метилпреднізолону контролювали артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та динаміку

ЕКГ. Випадків гострої гемодинамічної нестабільності, гіпотензії, алергічних реакцій або проаритмогенного впливу під час введення не зареєстровано. Поліпшення епікардіального кровоплину відбулося у 76,9% пацієнтів які мали TIMI 0/1. Цей результат засвідчив можливість відновлення кровоплину після внутрішньокоронарного введення метилпреднізолону в досліджуваній групі. Глюкокортикоїди не порівнювали безпосередньо з іншими препаратами, зокрема верапамілом або нікорандилом, а пацієнти з no-reflow одночасно отримували стандартну терапію кардіогенного шоку, включно з інотропною та волемічною підтримкою. Ці втручання могли впливати на перфузійний тиск і заповнення дистальних відділів коронарної артерії, тому отриманий ефект варто оцінювати з урахуванням зазначених обмежень.

Окремо ми вивчали питання кардіогенного шоку. Формування реєстру пацієнтів із кардіогенним шоком дозволило оцінити результати лікування в умовах реальної клінічної практики. Внутрішньолікарняна летальність у створеному нами реєстрі становила 40% і перебувала в межах показників, наведених у міжнародних джерелах. На цей результат впливала вихідна тяжкість когорти, частину інтервенцій виконували на фоні проведення НМС. Термінальні стадії шоку мали 13 пацієнтів: стадію SCAI D — 8, стадію SCAI E — 5. За даними літератури, летальність у таких стадіях перевищує 50% навіть за використання механічної підтримки кровообігу. Водночас тривалість критичного стану до виклику бригади екстреної медичної допомоги залишалася невідомою, що обмежувало оцінку ефективності втручань після тривалої зупинки кровообігу.

Зіставлення отриманих нами показників летальності з відомими даними літератури потребує врахування відмінностей у формуванні когорт. Міжнародні реєстри нерідко включають пацієнтів, які померли до госпіталізації або не отримали ЧКВ зовсім, тоді як до нашого реєстру входили лише госпіталізовані пацієнти, яким виконано реваскуляризацію шляхом стентування або ангіопластики. За цих умов близькість власного показника до даних США, європейських реєстрів і CZECH-SHOCK слід розглядати як

описову відповідність, а не як доказ однакової ефективності лікування (табл. 6.6).

Епідеміологічні та клінічні характеристики власної когорти зіставлено з даними SHARC [97] і чеського реєстру [68] кардіогенного шоку за 2023–2024 роки. Середній вік пацієнтів у нашому дослідженні становив 69 років, у європейських реєстрах — 68 років, конкретно в чеському — 70 років. Подібність вікової структури узгоджувалася з даними CULPRIT-SHOCK щодо значення віку для ризику летального наслідку при КШ. Основними чинниками тяжкості стану пацієнтів старшого віку були кардіоренальний синдром і поліорганна недостатність. Практичним результатом реалізації цієї задачі дослідження стало створення в Центрі мультидисциплінарної Shock Team за участю кардіологів, анестезіологів, реаніматологів і нефрологів з написанням відповідних локальних протоколів лікування.

Порівняння летальності за стадіями SCAI (табл. 6.7) також продемонструвало чисельну близькість власних результатів до даних Schrage et al., хоча для стадій D та E показники різнилися.

Попри ширші можливості застосування Impella та ECMO в європейських країнах, наведені показники смертності були чисельно близькими до наших результатів. Розбіжності для стадій SCAI D та E могли бути пов’язані з неоднаковими критеріями включення: у нашому реєстрі аналізували пацієнтів після реваскуляризації, тоді як у порівнюваних даних могли бути представлені всі госпіталізовані пацієнти. Додатковою особливістю власної когорти була більша частка підгострих інфарктів із тривалістю ішемії >48 год. Отже, зіставлення за стадіями SCAI має враховувати відмінності дизайну та структури когорт.

Окремим напрямом аналізу була фракція викиду (табл. 6.8) лівого шлуночка. За даними міжнародного реєстру Sundermeyer et al., медіана фракції викиду при кардіогенному шоці становила 20% (15–30%). Але у цьому реєстрі досліджували неішемічний кардіогенний шок, не пов’язаний з інфарктом міокарда та потребою у невідкладній коронарній реваскуляризації. У пацієнтів

із декомпенсацією серцевої недостатності, кардіоміопатією, аритміями або міокардитом не було встановлено статистично значущої кореляції між фракцією викиду і 30-денною смертністю, хоча цей показник асоціювався з тяжкістю шоку. У нашому дослідженні ішемічного кардіогенного шоку, спричиненого інфарктом міокарда, нижча фракція викиду відповідала вищій смертності. Відмінність клінічного контексту не дозволяє безпосередньо ототожнювати ці результати, але підкреслює необхідність урахування етіології шоку при їх інтерпретації.

Загалом, інтерпретація результатів має враховувати кілька обмежень. Через обмежену доступність засобів механічної підтримки кровообігу їх застосовували переважно на стадіях SCAI D та E, тоді як на стадії C такі втручання виконували рідше. Неповними були відомості про дозу й тривалість інотропної підтримки як на догоспітальному етапі, де ці дані часто не реєстрували, так і у відділенні інтенсивної терапії. В умовах fast protocol під час ехокардіографії фіксували переважно фракцію викиду, тоді як дані щодо клапанної патології, об’ємів лівого шлуночка та функції правих відділів серця були відсутні. Аналіз застосування метилпреднізолону також був обмежений відсутністю прямого порівняння з іншими препаратами та одночасним проведенням стандартної терапії кардіогенного шоку з малою вибіркою пацієнтів.

Сукупність отриманих результатів дозволила реалізувати поставлену мету дослідження в межах наявного дизайну. Встановлено зв’язок тривалості гострої ішемії з ангіографічною ефективністю первинного ЧКВ, визначено клініко-ангіографічні обставини, за яких зростала частота no-reflow, проаналізовано результати внутрішньокоронарного введення 250 мг метилпреднізолону та сформовано реєстр пацієнтів із кардіогенним шоком. Поліпшення епікардіального кровоплину після введення метилпреднізолону спостерігали у 76,9% пацієнтів, однак цей показник потребує оцінки з урахуванням супутньої терапії та відсутності прямої групи фармакологічного порівняння. Внутрішньолікарняна летальність при кардіогенному шоку

становила 40% і була зіставною з наведеними міжнародними показниками, але відмінності критеріїв включення обмежують пряме порівняння. Отримані дані обґрунтовують необхідність скорочення догоспітальної затримки, диференційованої оцінки результату реперфузії та мультидисциплінарного ведення пацієнтів із кардіогенним шоком.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у досліджуваній когорті пацієнтів після реваскуляризації кровотік TIMI 3 досягнуто у 59,38% пацієнтів, тоді як TIMI 0–1 зареєстровано у 26,25%.

2. Більша тривалість гострої ішемії асоціювалася з нижчим ступенем кровотоку TIMI ($r = -0,412$; $p < 0,001$): медіана тривалості ішемії становила 9,0 год у групах TIMI 3 і TIMI 2, 13,5 год — у групі TIMI 1 та 18,0 год — у групі TIMI 0. Відмінності між групами були статистично значущими за критерієм Краскела–Волліса ($H = 20,84$; $p = 0,00011$).

3. Виявлено, що нижчий ступінь кровотоку TIMI після стентування також асоціювався з кардіогенним шоком, оклюзійним ураженням інфаркт-залежної артерії та цукровим діабетом. Зв’язок предилатації і тромбоаспірації з нижчим TIMI, найімовірніше, частково відображає більшу вихідну складність коронарного ураження та тяжкість стану пацієнтів.

4. Визначено, що серед пацієнтів із STEMI, яким реваскуляризацію виконували у пізні строки, частота досягнення кровотоку TIMI 3 становила 30,8% у проміжку 24–48 год і 0% після 48 год від початку симптомів. Цей описовий градієнт характеризує пізню госпіталізацію як несприятливу щодо ангіографічної ефективності реперфузії. Усі пацієнти перебували в стані кардіогенного шоку або мали тривалий больовий синдром, що і було підставою для проведення ЧКВ. Водночас обмежений обсяг підгруп не дає підстав для причинного трактування або категоричних рекомендацій щодо відмови від черезшкірного коронарного втручання при тривалості гострої ішемії >24 годин, враховуючи отриманий нами результат TIMI.

5. Встановлено, що феномен no-reflow під час первинного черезшкірного коронарного втручання виник у 29 пацієнтів, що становило 18,1% загальної когорти. Його частота збільшувалася зі зростанням тривалості гострої ішемії. Отримані дані визначають no-reflow як клінічно значуще

ускладнення первинного втручання та обґрунтовують подальшу перевірку тривалості ішемії як предиктора ішемічно-реперфузійного пошкодження.

6. Виявлено, що інтракоронарне введення метилпреднізолону у пацієнтів з no-reflow супроводжувалося більшою ймовірністю відновлення епікардіального кровотоку TIMI 3 та міокардіальної перфузії MBG 3. Інтракоронарний метилпреднізолон може розглядатися як перспективна ад'ювантна внутрішньокоронарна терапія для подальшого дослідження.

7. Встановлено, що у пацієнтів із STEMI, ускладненим кардіогенним шоком, летальний наслідок асоціювався зі старшим віком (медіана 72,5 року проти 63,0 року у пацієнтів, які вижили; $p = 0,0077$), нижчим систолічним артеріальним тиском (80,0 проти 90,0 мм рт. ст.; $p = 0,0025$), нижчим середнім артеріальним тиском (66,67 проти 70,0 мм рт. ст.; $p = 0,0051$) і нижчою фракцією викиду лівого шлуночка (30,0% проти 41,5%; $p < 0,001$).

8. В однофакторному аналізі з летальністю пацієнтів із кардіогенним шоком найтісніше асоціювалися кровотік TIMI < 3 після стентування, нижча фракція викиду та вища стадія шоку за класифікацією SCAI. Ці показники можуть бути використані для ранньої стратифікації ризику пацієнтів.

9. Виявлено, що у підгрупі пацієнтів із кардіогенним шоком тривалість гострої ішемії та рівень тропоніну не були пов'язані зі збільшенням летальності, тоді як гемодинамічні показники та концентрація лактату в артеріальній крові мали виразніший зв'язок зі смертністю. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та тривалість застосування вазопресорів між групами статистично значуще не різнилися ($p = 0,2742$ і $p = 0,4707$ відповідно).

10. Вища летальність серед пацієнтів, яким застосовували внутрішньоаортальну балонну контрпульсацію, відображає насамперед тяжкість вихідного стану і не дозволяє оцінити ефективність або недоцільність методу. Для такої оцінки потрібна більша вибірка та аналіз з урахуванням відмінностей вихідного ризику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Своєчасне (якомога раніше) відновлення повноцінного кровотоку по інфаркт-залежній артерії є метою реперфузійної терапії інфаркту міокарда і показано всім STEMI-пацієнтам, незалежно від наявності або відсутності кардіогенного шоку.

2. Проведення перкутанного коронарного втручання на інфаркт-залежній артерії у пацієнтів із STEMI на пізніх термінах госпіталізації (>24-48 годин) виправдане лише за умов наявності рефрактерного кардіогенного шоку, больового синдрому, що триває або розвитку життєзагрозливих аритмій.

3. Якщо дозволяє коронарна анатомія, за необхідності застосування методик прекондиціонування, краще віддати перевагу тромбоаспірації ніж дилатації балонним катетером.

4. При розвитку феномену no-reflow важливо виключити можливу механічну причину відсутності кровотоку (дисекція, спазм, тромб, повітря) та забезпечити оптимальний перфузійний тиск, зменшити кінцево-діастолічний тиск ЛШ та підтримувати адекватний серцевий викид. Інтракоронарне введення метилпреднізолону за протоколом: 250 мг інтракоронарного введення через аспіраційний мікрокатетер у зоні інфаркт-залежної артерії.

5. Застосування механічної підтримки кровообігу (ВАБК) доцільне на ранніх стадіях кардіогенного шоку SCAI Stage B/C і не є ефективним при термінальних стадіях КШ.

6. Тривалість гострої ішемії збільшує ризик розвитку кардіогенного шоку, проте в самій групі КШ цей фактор не асоціювався зі збільшенням летальності.

7. Визначення концентрації лактату в артеріальній крові демонструє більш чітку асоціацію зі смертністю у пацієнтів із КШ, ніж рівень тропоніну.

8. Якщо такі обидві методики як предилатація балонним катетером та тромбоаспірація технічно можливі та клінічно обґрунтовані,

тромбоаспірацію можна розглядати як пріоритетний варіант під час вибору способу підготовки інфаркт-залежної артерії.

9. Отримані нами результати свідчать про потенційно вищу інформативність лактату для оцінювання тяжкості стану та стратифікації ризику цих пацієнтів, ніж рівень тропоніну, тому рекомендовано усім пацієнтам з підозрою на кардіогенний шок визначати рівень лактату.

10. Встановлено, що у пацієнтів із кардіогенним шоком, які померли, тривалість інтервенційного втручання була більшою, ніж у пацієнтів, які вижили. Практичне значення цього результату полягає у необхідності оптимізації процедурної тактики та мінімізації часу до ангіопластики з моменту госпіталізації пацієнта.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Соколов, М. Ю., Данильчук, І. В., Беш, Д. І., Кланца, А. І., … Фуркало, С. М. (2024). Реєстр перкутанних коронарних втручань: зміни за останні роки (2010–2022). *Український кардіологічний журнал*, *31*(1), 7-33. https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.733.

2. Al Sulaiman, K., Korayem, G. B., Eljaaly, K., … Aljuhani, O. (2022). Early dexamethasone use as a protective measure in non-mechanically ventilated critically ill patients with COVID-19: a multicenter, cohort study. *Scientific reports*, *12*(1), 9766. https://doi.org/10.1038/s41598-022-13239-5.

3. Alkhalil, M., Borlotti, A., De Maria, G. L., … Choudhury RP. (2018). Dynamic changes in injured myocardium, very early after acute myocardial infarction, quantified using T1 mapping cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, *20*(1), 82. https://doi. org/10.1186/s12968-018-0506-3.

4. Badr, M., De Oliveira, B., Abdallah, K., … Mallat, J. (2021). Effects of Methylprednisolone on Ventilator-Free Days in Mechanically Ventilated Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: A Retrospective Study. *Journal of clinical medicine*, *10*(4), 760. https://doi.org/10.3390/jcm10040760.

5. Barzilai, D., Plavnick, J., Hazani, A., Einath, R., Kleinhaus, N., & Kanter, Y. (1972). Use of hydrocortisone in the treatment of acute myocardial infarction. Summary of a clinical trial in 446 patients. *Chest*, *61*(5), 488–491. https://doi.org/10.1378/chest.61.5.488.

6. Beijnink, C. W. H., van der Hoeven, N. W., Konijnenberg, L. S. F., … Nijveldt, R. (2021). Cardiac MRI to Visualize Myocardial Damage after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Review of Its Histologic Validation. *Radiology*, *301*(1), 4–18. https://doi.org/10.1148/radiol.2021204265.

7. Berg, D. D., Bohula, E. A., Patel, S. M., … Morrow, D. A. (2024). Epidemiology of cardiogenic shock using the Shock Academic Research

Consortium (SHARC) consensus definitions. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, *13*(10), 709–714. https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuae098.

8. Bochaton, T., Lassus, J., Paccalet, A., … Mewton, N. (2021). Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients. *PloS one*, *16*(1), e0245684. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245684.

9. Bork, N. I., & Nikolaev, V. O. (2018). cGMP Signaling in the Cardiovas- cular System-The Role of Compartmentation and Its Live Cell Imaging. *International journal of molecular sciences*, *19*(3), 801. https://doi. org/10.3390/ijms19030801.

10. Braunwald, E. (2012). The treatment of acute myocardial infarction: the Past, the Present, and the Future. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, *1*(1), 9–12. https://doi.org/10.1177/2048872612438026.

11. Bush, C. A., Renner, W., & Boudoulas, H. (1980). Corticosteroids in acute myocardial infarction. *Angiology*, *31*(10), 710–714. https://doi.org/10.1177/000331978003101007.

12. Buttgereit, F., da Silva, J. A., Boers, M., … Bijlsma, J. W. (2002). Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*, *61*(8), 718–722. https://doi.org/10.1136/ard.61.8.718.

13. Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., … ESC Scientific Document Group (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European heart journal*, *44*(38), 3720–3826. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191.

14. Caiazzo, G., Musci, R. L., Frediani, L., Umińska, J., Wanha, W., Filipiak, K. J., Kubica, J., & Navarese, E. P. (2020). State of the Art: No-Reflow Phenomenon. *Cardiology clinics*, *38*(4), 563-573. https:// doi.org/10.1016/j.ccl.2020.07.001.

15. Cenko, E., Badimon, L., Vadalà, G., … ESC EAPCI Document Reviewers: Gianluca Campo (Italy), and Felix Mahfoud (Switzerland) (2026).

Pathophysiology, prevention, and management of coronary microvascular obstruction. *European heart journal*, *47*(31), 4215–4241. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag334

16. Chen, X., Tian, P. C., Wang, K., Wang, M., & Wang, K. (2022). Pyroptosis: Role and Mechanisms in Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *9*, 897815. https://doi.org/10.3389/ fcvm.2022.897815.

17. Corral-Gudino, L., Bahamonde, A., Arnaiz-Revillas, F., … GLUCOCOVID investigators (2021). Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wiener klinische Wochenschrift*, *133*(7-8), 303–311. https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8.

18. Croxtall, J. D., Choudhury, Q. and Flower, R. J. (2000). Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *British Journal of Pharmacology, 130*: 289-298. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703272.

19. Cusacovich, I., Aparisi, Á., Marcos, M., … Gonzalez-Fuentes, R. (2021). Corticosteroid Pulses for Hospitalized Patients with COVID-19: Effects on Mortality. *Mediators of inflammation*, *2021*, 6637227. https://doi.org/10.1155/2021/6637227.

20. d'Entremont, M. A., Alazzoni, A., Dzavik, et al. (2023). No-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: an angiographic core laboratory analysis of the TOTAL Trial. *EuroIntervention*, EIJ-D-23-00112. Advance online publication. https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00112.

21. Delmas, C., Puymirat, E., Leurent, G., … FRENSHOCK investigators (2019). Design and preliminary results of FRENSHOCK 2016: A prospective nationwide multicentre registry on cardiogenic shock. *Archives of cardiovascular diseases*, *112*(5), 343–353. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.02.001.

22. Desmet, W., Bogaert, J., Dubois, C., … Van de Werf, F. (2011). High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *European heart journal*, *32*(7), 867–877. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq492.

23. Dharmakumar, R. (2017). Colors of Myocardial Infarction: Can They Predict the Future?. *Circulation. Cardiovascular imaging*, *10*(12), e007291. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007291.

24. Dreidi, M., Asmar, I., Jaghama, M., Alrimawi, I., & Atout, M. (2023). Electrolyte Imbalance Among Patients With and With No ST-Elevation Myocardial Infarction: A Cohort Study. *Critical care nursing quarterly*, *46*(2), 136-144. https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000446.

25. Edalatifard, M., Akhtari, M., Salehi, M., … Rostamian, A. (2020). Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *The European respiratory journal*, *56*(6), 2002808. https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020.

26. Fan, J., Ren, M., Adhikari, B. K., Wang, H., & He, Y. (2022). The NLRP3 Inflammasome as a Novel Therapeutic Target for Cardiac Fibrosis. *Journal of inflammation research*, *15*, 3847-3858. https://doi. org/10.2147/JIR.S370483.

27. Feger, J. (2023, June 25). Myocardial edema. *Radiopaedia.org*. https:// doi.org/10.53347/rID-78755.

28. Fröbert, O., Lagerqvist, B., Olivecrona, G. K., … TASTE Trial (2013). Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*, *369*(17), 1587–1597. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308789.

29. Galli, M., Niccoli, G., De Maria, G., … Crea, F. (2024). Coronary microvascular obstruction and dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *Nature reviews. Cardiology*, *21*(5), 283–298. https://doi.org/10.1038/s41569-023-00953-4. Erratum in: *Nature reviews. Cardiology*, *21*(5), 347. https://doi.org/10.1038/s41569-023-00974-z.

30. Gibson CM. Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion? Circulation. 2003 Aug 5;108(5):504-7. 12900495. Doi: 10.1161/01.CIR.0000082932.69023.74.

31. Giordanino, E. F. (2024). Analysis of the latest clinical trials of mechanical circulatory support in cardiogenic shock and their potential role in modifying practice guidelines. *Rev Argent Cardiol*, *92*, 298–304. http://dx.doi.org/10.7775/rac.v92.i4.20807.

32. Gómez, R. M., López Ortiz, A. O., & Schattner, M. (2021). New roles of platelets in inflammation. *Current Opinion in Physiology*, *19*, 99-104. https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.08.017.

33. Gong, Y., Guan, L., Jin, Z., Chen, S., Xiang, G., & Gao, B. (2020). Effects of methylprednisolone use on viral genomic nucleic acid negative conversion and CT imaging lesion absorption in COVID-19 patients under 50 years old. *Journal of medical virology*, *92*(11), 2551–2555. https://doi.org/10.1002/jmv.26052.

34. Hardy, R. S., Raza, K., & Cooper, M. S. (2020). Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nature reviews. Rheumatology*, *16*(3), 133–144. https://doi.org/10.1038/s41584-020-0371-y.

35. Hausenloy, D. J., Chilian, W., Crea, F., Davidson, S. M., Ferdinandy, P., Garcia-Dorado, D., van Royen, N., Schulz, R., & Heusch, G. (2019). The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. *Cardiovascular research*, *115*(7), 1143–1155. https://doi.org/10.1093/cvr/cvy286.

36. Heikkilä, J., & Nieminen, M. S. (1978). Failure of methylprednisolone to protect acutely ischemic myocardium: a contrast with subsequent beta-adrenergic blockade in man. *Chest*, *73*(5), 577–582. https://doi.org/10.1378/chest.73.5.577.

37. Heusch, G. (2018). Protection of the human coronary circulation by remote ischemic conditioning. *International journal of cardiology*, *252*, 35-36. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.044.

38. Heusch, G. (2020). Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nature reviews. Cardiology*, *17*(12), 773-789. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0403-y.

39. Hochman, J. S., Sleeper, L. A., Webb, J. G., … LeJemtel, T. H. (1999). Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*, *341*(9), 625–634. https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410901.

40. Huang, S., & Frangogiannis, N. G. (2018). Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges. *British journal of pharmacology*, *175*(9), 1377–1400. https://doi.org/10.1111/bph.14155.

41. Jeronimo, C. M. P., Farias, M. E. L., Val, F. F. A., … Metcovid Team (2021). Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *72*(9), e373–e381. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177.

42. Jolly, S. S., Cairns, J. A., Yusuf, S., … TOTAL Investigators (2015). Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *The New England journal of medicine*, *372*(15), 1389–1398. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415098.

43. Jones, D. A., Pellaton, C., Velmurugan, S., Ahluwalia, A. (2015). Randomized phase 2 trial of intracoronary nitrite during acute myocardial infarction. *Circulation research*, *116*(3), 437–447. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305082.

44. Joy, E. R., Kurian, J., & Gale, C. P. (2016). Comparative effectiveness of primary PCI versus fibrinolytic therapy for ST elevation myocardial infarction: a review of the literature. *Journal of comparative effectiveness research*, *5*(2), 217–226. https://doi.org/10.2217/cer-2015-0011.

45. Jung, C., Bruno, R. R., Jumean, M., … Soussi, S. (2024). Management of cardiogenic shock: state-of-the-art. *Intensive care medicine*, *50*(11), 1814–1829. https://doi.org/10.1007/s00134-024-07618-x.

46. Juricic, S., Klac, J., Stojkovic, S., … Simeunovic, D. (2026). Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury: A Narrative Review. *Cells*, *15*(3), 265. https://doi.org/10.3390/cells15030265.

47. Khalfallah, M., Allaithy, A., & Maria, D. A. (2022). Impact of the Total Ischemia Time on No-Reflow Phenomenon in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Anatolian journal of cardiology*, *26*(5), 382-387. https:// doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.846.

48. Khan, K. A., Qamar, N., Saghir, T., … Karim, M. (2022). Comparison of Intracoronary Epinephrine and Adenosine for No-Reflow in Normotensive Patients With Acute Coronary Syndrome (COAR Trial). *Circulation. Cardiovascular interventions*, *15*(2), e011408. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011408.

49. Kloner, R. A., Ganote, C. E., & Jennings, R. B. (1974). The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *The Journal of clinical investigation*, *54*(6), 1496–1508. https://doi.org/10.1172/JCI107898.

50. Konijnenberg, L. S. F., & van Royen, N. (2021). Perilipin 2 – another piece in the big jigsaw puzzle of coronary no reflow. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, *10*(6), 643-644. https://doi. org/10.1093/ehjacc/zuab035.

51. Kristensen, S. D., Fajadet, J., Di Mario, C., … Widimsky, P. (2012). Implementation of primary angioplasty in Europe: stent for life initiative progress report. *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, *8*(1), 35–42. https://doi.org/10.4244/EIJV8I1A7.

52. Kruk, M., Kadziela, J., Reynolds, H. R., … Hochman, J. S. (2008). Predictors of outcome and the lack of effect of percutaneous coronary intervention across the risk strata in patients with persistent total occlusion after myocardial

infarction: Results from the OAT (Occluded Artery Trial) study. *JACC. Cardiovascular interventions*, *1*(5), 511–520. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.08.007.

53. Lechner, I., Reindl, M., Stiermaier, T., … Reinstadler, S. J. (2024). Clinical Outcomes Associated With Various Microvascular Injury Patterns Identified by CMR After STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*, *83*(21), 2052–2062. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.408.

54. Lo Y. S. (1985). Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Clinical cardiology*, *8*(12), 609–619. https://doi.org/10.1002/clc.4960081202.

55. Mario Feola, Michael Rovetto, Raymond and Leslie Wiener, Philadelphia, Pa (1975). Read at the Forty-eighth Scientific Session of the American Heart Association, Los Angeles, Calif., Nov. 17 to 20.

56. Marzilli, M., Orsini, E., Marraccini, P., & Testa, R. (2000). Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*, *101*(18), 2154–2159. https://doi.org/10.1161/01.cir.101.18.2154.

57. Masci, P. G., Pavon, A. G., Muller, O., … Schwitter, J. (2018). Relationship between CMR-derived parameters of ischemia/reperfusion injury and the timing of CMR after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, *20*(1), 50. https://doi.org/10.1186/s12968-018-0474-7.

58. McCartney, P. J., Eteiba, H., Maznyczka, A. M., … T-TIME Group (2019). Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *321*(1), 56–68. https://doi.org/10.1001/jama.2018.19802.

59. Møller, J. E., Engstrøm, T., Jensen, L. O., … DanGer Shock Investigators (2024). Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related

Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*, *390*(15), 1382–1393. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312572.

60. Morrison, J., Reduto, L., Pizzarello, R., Geller, K., Maley, T., & Gulotta, S. (1976). Modification of myocardial injury in man by corticosteroid administration. *Circulation*, *53*(3 Suppl), I200–I204.

61. Naidu, S. S., Baran, D. A., Jentzer, J. C., … Henry, T. D. (2022). SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *Journal of the American College of Cardiology*, *79*(9), 933–946. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018.

62. Nellis, S. H., Roberts, B. H., Kinney, E. L., Field, J., Ummat, A., & Zelis, R. (1980). Beneficial effect of dexamethasone on the "no reflow" phenomenon in canine myocardium. *Cardiovascular research*, *14*(3), 137–141. https://doi.org/10.1093/cvr/14.3.137.

63. Nguyen, T. N., Colombo, A., Hu, D., Grines, C. L., & Saito, S. (2009). *Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology: Tips and Tricks*. *Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology: Tips and Tricks* (pp. 1-616). Blackwell Publishing Ltd. https://doi. org/10.1002/9781444312584.

64. Niccoli, G., Montone, R. A., Ibanez, ... Eitel, I. (2019). Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial In- farction. *Circulation research*, *125*(2), 245-258. https://doi.org/10.1161/ CIRCRESAHA.119.315344.

65. Nicolaides, N. C., & Chrousos, G. P. (2023). Glucocorticoid Signaling Pathway: From Bench to Bedside. *International journal of molecular sciences*, *24*(13), 11030. https://doi.org/10.3390/ijms241311030.

66. Nicolau, A. M., Silva, P. G., Mejía, H. P. G., … Melo, P. H. C. (2025). Molecular Mechanisms of Microvascular Obstruction and Dysfunction in

Percutaneous Coronary Interventions: From Pathophysiology to Therapeutics-A Comprehensive Review. *International journal of molecular sciences*, *26*(14), 6835. https://doi.org/10.3390/ijms26146835.

67. Parodi, G., Ndrepepa, G., Kastrati, A., … Beyond 12 hours Reperfusion AlternatiVe Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators (2006). Ability of mechanical reperfusion to salvage myocardium in patients with acute myocardial infarction presenting beyond 12 hours after onset of symptoms. *American heart journal*, *152*(6), 1133–1139. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.08.007.

68. Pazdernik, M., Ostadal, P., Seiner, J., … Belohlavek, J. (2025). Clinical characteristics, management, and predictors of mortality: results from the national prospective cardiogenic shock registry (CZECH-SHOCK). *European heart journal. Acute cardiovascular care*, *14*(6), 359–363. https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaf034.

69. Peters, R. W., Norman, A., Parmley, W. W., Emilson, B. B., Scheinman, M. M., & Cheitlin, M. (1978). Effect of therapy with methylprednisolone on the size of myocardial infarcts in man. *Chest*, *73*(4), 483–488. https://doi.org/10.1378/chest.73.4.483.

70. Puymirat, E., Simon, T., Cayla, G., … FAST-MI investigators (2017). Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*, *136*(20), 1908–1919. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798.

71. Rao, S. V., O'Donoghue, M. L., Ruel, M., … Williams, M. S. (2025). 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *151*(13), e771–e862. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001309.

72. Rentrop, K. P., Blanke, H., Karsch, K. R., … Leitz, K. (1979). Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clinical cardiology*, *2*(5), 354–363. https://doi.org/10.1002/clc.4960020507

73. Rezkalla, S. H., Stankowski, R. V., Hanna, J., & Kloner, R. A. (2017). Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC. Cardiovascular interventions*, *10*(3), 215–223. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.059.

74. Sacta, M. A., Chinenov, Y., & Rogatsky, I. (2016). Glucocorticoid Signaling: An Update from a Genomic Perspective. *Annual review of physiology*, *78*, 155–180. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105323.

75. Saeed, M., W. Hetts, S., Liang, A. & Wilson, M. (2016) Coronary Embolization and Myocardial Microinfarction: MR Imaging and Histopathologic Characterization. *International Journal of Clinical Medicine, 7*, 399-418. doi: 10.4236/ijcm.2016.76043.

76. Schanze, N., Hamad, M. A., Nührenberg, T. G., Bode, C., & Duerschmied, D. (2023). Platelets in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Hamostaseologie*, *43*(2), 110-121. https://doi.org/10.1055/a-1739-9351.

77. Scherholz, M. L., Schlesinger, N., & Androulakis, I. P. (2019). Chronopharmacology of glucocorticoids. *Advanced drug delivery reviews*, *151-152*, 245–261. https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.02.004.

78. Schimmer, B. P., & Funder, J. W. (2019). Hormona adrenocorticotrópica, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal. In: Las bases farmacológica de la terapéutic. 13.ª ed. Goodman Gilman; 2019. p. 845-61. https://accessmedicina. mhmedical.com.

79. Schirone, L., Forte, M., D'Ambrosio, … Sciarretta, S. (2022). An Overview of the Molecular Mechanisms Associated with Myocardial Ischemic Injury: State of the Art and Translational Perspectives. *Cells*, *11*(7), 1165. https://doi.org/10.3390/cells11071165.

80. Schömig, A., Mehilli, J., Antoniucci, D, … Beyond 12 hours Reperfusion AlternatiVe Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators (2005).

Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*, *293*(23), 2865–2872. https://doi.org/10.1001/jama.293.23.2865.

81. Sezer, M., van Royen, N., Umman, B., Bugra, Z., Bulluck, H., Hausenloy, D. J., & Umman, S. (2018). Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective. *Journal of the American Heart Association*, *7*(21), e009949. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009949.

82. Shekhar, S., Agrawal, A., Almadhoun, H., … Elmadhoun, O. (2026). Cardiogenic Shock: Current Evidence, Guideline Perspectives, and Outcomes. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, *40*(8), 2581–2598. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2026.01.021.

83. Sikri, N., & Bardia, A. (2007). A history of streptokinase use in acute myocardial infarction. *Texas Heart Institute journal*, *34*(3), 318–327.

84. Simoni, L., Gjana, A., Ziu, K., Dibra, A., & Goda, A. (2024). Role of Intracoronary Adrenaline in the Treatment of No-Reflow Phenomenon in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Cureus*, *16*(5), e60338. https://doi.org/10.7759/cureus.60338.

85. Stahn, C., & Buttgereit, F. (2008). Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nature clinical practice. Rheumatology*, *4*(10), 525–533. https://doi.org/10.1038/ncprheum0898.

86. Sundermeyer, J., Kellner, C., Beer, B. N., … Schrage, B. (2024). Association between left ventricular ejection fraction, mortality and use of mechanical circulatory support in patients with non-ischaemic cardiogenic shock. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, *113*(4), 570–580. https://doi.org/10.1007/s00392-023-02332-y.

87. Taniyama, Y., Ito, H., Iwakura, K., Masuyama, T., Hori, M., Takiuchi, S. … & Minamino, T. (1997). Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction.

Journal of the American College of Cardiology, *30*(5), 1193–1199. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00277-5.

88. Theofilis, P., Sagris, M., Oikonomou, E., Antonopoulos, A. S., Siasos, G., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2021). Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*, *9*(7), 781. https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781.

89. Thiele, H., Akin, I., Sandri, M., … CULPRIT-SHOCK Investigators (2017). PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*, *377*(25), 2419–2432. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261.

90. Thiele, H., Zeymer, U., Akin, I., … ECLS-SHOCK Investigators (2023). Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine*, *389*(14), 1286–1297. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307227.

91. Thiele, H., Zeymer, U., Neumann, F. J., … IABP-SHOCK II Trial Investigators (2012). Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *The New England journal of medicine*, *367*(14), 1287–1296. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410.

92. TIMI Study Group (1985). The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *The New England journal of medicine*, *312*(14), 932–936. https://doi.org/10.1056/NEJM198504043121437.

93. Toldo, S., Mauro, A. G., Cutter, Z., & Abbate, A. (2018). Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, *315*(6), H1553-H1568. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00158.2018.

94. TRIUMPH Investigators, Alexander, J. H., Reynolds, H. R., Stebbins, A. L., … Hochman, J. S. (2007). Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA*, *297*(15), 1657–1666. https://doi.org/10.1001/jama.297.15.joc70035.

95. Vasques-Nóvoa, F., Angélico-Gonçalves, A., Alvarenga, J. M. G., … Roncon-Albuquerque, R., Jr (2022). Myocardial oedema: pathophysiological basis and implications for the failing heart. *ESC heart failure*, *9*(2), 958–976. https://doi.org/10.1002/ehf2.13775.

96. Vora, K. P., Kumar, A., Krishnam, M. S., Prato, F. S., Raman, S. V., & Dharmakumar, R. (2024). Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage in Reperfused Myocardial Infarctions: Pathophysiology and Clinical Insights From Imaging. *JACC. Cardiovascular imaging*, *17*(7), 795–810. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.02.003.

97. Waksman, R., Pahuja, M., van Diepen, S., … Abraham, W. T. (2023). Standardized Definitions for Cardiogenic Shock Research and Mechanical Circulatory Support Devices: Scientific Expert Panel From the Shock Academic Research Consortium (SHARC). *Circulation*, *148*(14), 1113–1126. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064527.

98. Williams, D. O., Braunwald, E., Knatterud, G., … Ross, R. (1992). One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction investigation (TIMI) Phase II Trial. *Circulation*, *85*(2), 533–542. https://doi.org/10.1161/01.cir.85.2.533.

99. Zhao, Y. J., Fu, X. H., Ma, … Jiang, Y. F. (2013). Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Experimental and therapeutic medicine*, *6*(2), 479–484. https://doi.org/10.3892/etm.2013.1139.

100. Zhu, Q., Wang, S., Huang, X., Zhao, C., Wang, Y., Li, X., Jia, D., & Ma, C. (2022). Understanding the pathogenesis of coronary slow flow: Recent advances. *Trends in cardiovascular medicine*, S1050-1738(22)00142-6. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.12.001.

101. Zielińska, K. A., Van Moortel, L., Opdenakker, G., De Bosscher, K., & Van den Steen, P. E. (2016). Endothelial Response to Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. *Frontiers in immunology*, *7*, 592. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00592.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» Закарпатської обласної ради
_____ Ірина КОТЛЯРОВА
«04» 11 2026 р.

Акт впровадження

1. Назва наукової розробки для впровадження: *«Спосіб приготування препарату для терапії гострого коронарного синдрому, ускладненого реперфузійними пошкодженнями».*
2. Установа, відділення та ПІБ авторів наукової розробки: *ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», 03151, м. Київ, вул. Святослава Хороброго, 5. Автори: Лазоришинець В. В., Шумаков В. О., Сало С. В., Шпак С. С., Левчишина О. В., Ковальчук Ю. Ю.*
3. Джерело інформації: *матеріали інформаційних курсів та стажування; заявка на патент України на корисну модель № и 2022 02332.*
4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка: *КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» Закарпатської обласної ради, відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії.*
5. Термін впровадження: *з 2026 р. до 2026 р.*
6. Загальна кількість спостережень: *13 випадків.*
7. Ефективність впровадження (конкретний клінічний ефект): *у 13 пацієнтів із реперфузійними ушкодженнями під час інтервенційних втручань застосування способу супроводжувалося ознаками зменшення набряку тканин ішемічного генезу та появою сітки судин на екрані монітора під час введення препарату.*
8. Зауваження (пропозиції для подальшого вдосконалення): *зауважень немає; рекомендовано продовжити застосування способу в практичній роботі відділення.*

Відповідальний за впровадження _____

Завідувач відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії, лікар інтервенційний кардіолог вищої категорії Іван САБОВ

«04» 11 2026 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
КНП «Уманська центральна районна лікарня»
Паланської сільської ради
_____ Сергій МОТУЗЕНКО
«_30__» ____10_____ 2026 р.

Акт впровадження

1. Назва наукової розробки для впровадження: *«Спосіб приготування препарату для терапії гострого коронарного синдрому, ускладненого реперфузійними пошкодженнями».*
2. Установа, відділення та ПІБ авторів наукової розробки: *ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», 03151, м. Київ, вул. Святослава Хороброго, 5. Автори: Лазоришинець В. В., Шумаков В. О., Сало С. В., Шпак С. С., Левчишина О. В., Ковальчук Ю. Ю.*
3. Джерело інформації: *матеріали інформаційних курсів та стажування; заявка на патент України на корисну модель № и 2022 02332.*
4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка: *КНП «Уманська центральна районна лікарня» Паланської сільської ради, відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії з операційним блоком.*
5. Термін впровадження: *з 2026 р. до 2026 р.*
6. Загальна кількість спостережень: *13 випадків.*
7. Ефективність впровадження (конкретний клінічний ефект): *у 13 пацієнтів із реперфузійними ушкодженнями під час інтервенційних втручань застосування способу супроводжувалося ознаками зменшення набряку тканин ішемічного генезу та появою сітки судин на екрані монітора під час введення препарату.*
8. Зауваження (пропозиції для подальшого вдосконалення): *зауважень немає; рекомендовано продовжити застосування способу в практичній роботі відділення.*

Відповідальний за впровадження

«_30__» _____10_____ 2026 р.

В. о. завідувача відділення
інтервенційної кардіології та
реперфузійної терапії з
операційним блоком,
лікар-кардіолог інтервенційний
Роман САЛО

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
КНП «Міська клінічна лікарня № 10»
Одеської міської ради
Денис СЕБОВ
2026 р.

Акт впровадження

1. Назва наукової розробки для впровадження: *«Спосіб приготування препарату для терапії гострого коронарного синдрому, ускладненого реперфузійними пошкодженнями».*
2. Установа, відділення та ПІБ авторів наукової розробки: *ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», 03151, м. Київ, вул. Святослава Хороброго, 5. Автори: Лазоришинець В. В., Шумаков В. О., Сало С. В., Шпак С. С., Левчишина О. В., Ковальчук Ю. Ю.*
3. Джерело інформації: *матеріали інформаційних курсів та стажування; заявка на патент України на корисну модель № и 2022 02332.*
4. Назва установи, відділення, де впроваджена наукова розробка: *КНП «Міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради, рентген хірургічний блок, ургентна рентгенендоваскулярна служба.*
5. Термін впровадження: *з 2026 р. до 2026 р.*
6. Загальна кількість спостережень: *13 випадків.*
7. Ефективність впровадження (конкретний клінічний ефект): *у 13 пацієнтів із реперфузійними ушкодженнями під час інтервенційних втручань застосування способу супроводжувалося ознаками зменшення набряку тканин ішемічного генезу та появою сітки судин на екрані монітора під час введення препарату.*
8. Зауваження (пропозиції для подальшого вдосконалення): *зауважень немає; рекомендовано продовжити застосування способу в практичній роботі відділення.*

Відповідальний за впровадження

Завідувач
рентген хірургічним блоком,
лікар-хірург серцево-судинний
Олександр СКРИПКА

«02» листопада 2026 р.

ДОДАТОК Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ

Статті у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань:

1. Шпак, С. С., Сало, С. В., Соколов, М. Ю., Шумаков, В. О., & Парубець, Д. С. (2026). Реваскуляризація STEMI пацієнтів в підгостру стадію інфаркту міокарда та стратегія фармако-інвазивного подолання феномену no-reflow. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *34*(3), 11–17. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2026.34(3).11-17. ***Scopus***

2. Сало, С. В., Шпак, С. С., & Шумаков, В. О. (2023). Вплив тривалості гострої ішемії міокарда на результати реперфузійних заходів у пацієнтів зі STEMI. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *31*(4), 114–120. https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(04)/SSh065-114120. ***Scopus***

3. Шпак, С. С., Сало, С. В., Шумаков, В. О., & Кирилюк, А. О. (2025). Детермінанти реваскуляризаційного успіху STEMI пацієнтів. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *33*(3), 37–41. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(3).37-41. ***Scopus***

4. Шпак, С. С., Сало, С. В., Левчишина, О. В., Антимис-Остапчук, О. І., & Мірзоєв, С. Ф. (2026). Формування регістру та аналіз результатів лікування пацієнтів з кардіогенним шоком. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *34*(1), 10–18. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2026.34(1).10-18. ***Scopus***

5. Соколов, М. Ю., Сало, С. В., Шумаков, В. О., & Шпак, С. С. (2025). Ефективність застосування глюкокортикоїдів при no-reflow феномені у STEMI пацієнтів. Український журнал серцево-судинної хірургії, 33(1), 54–59. https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(1).54-59. ***Scopus***

6. Сало, С. В., Гаврилишин, А. Ю., Левчишина, О. В., & Шпак, С. С. (2022). Застосування дистального трансрадіального доступу для реканалізації

хронічних оклюзій променевої артерії. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, *30*(2), 67–71. https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(02)/SG024-6771. ***Scopus***

7. Сало, С.В., Шпак, С.С., Мірзоєв, С.Ф., Аббасова, Х.А., Ковтун, С.С. (2026). Багатоетапне лікування вагітної з клапанною патологією та тромбозом стовбура лівої коронарної артерії. *Український кардіологічний журнал*, *33*(3), 57-63. https://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.3.5763. ***Scopus***

Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на наступних наукових заходах:

1. **XXIV Національний конгрес кардіологів України** (Київ, 19–22 вересня 2023 р.) — усна доповідь «Патогенетичне обґрунтування інтракоронарного введення глюкокортикоїдів при гострому коронарному синдромі, ускладненому феноменом no-reflow».
2. **Міжнародний освітньо-науковий семінар PCR "Management of Left Main Disease and Bifurcation Techniques"** (Варшава, Республіка Польща, 14–15 листопада 2023 р.) — усна доповідь, представлення та фахове обговорення матеріалів дисертаційного дослідження.
3. **Науково-практична конференція «Військова та цивільна медицина — принципи взаємодії», присвячена пам'яті академіка М.Д. Стражеска** (Київ, 5–6 березня 2024 р.) — усна доповідь «Підвищення ефективності реперфузійних заходів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST».
4. **II Науково-практична конференція молодих учених «Сучасні тенденції та новітні технології в медицині: погляд молодого вченого»** (Київ, 25 листопада 2024 р.) — усна доповідь «Терміни реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда».
5. **XXV Національний конгрес кардіологів України** (Київ, вересень 2024 р.) — усні доповіді «Інтракоронарне введення глюкокортикоїдів пацієнтам із

феноменом no-reflow» та «Коронарний кальциноз у практиці інтервенційного кардіолога».

6. **Науково-практична конференція «Серцево-судинні захворювання та високотехнологічна допомога в умовах воєнного стану», присвячена пам'яті академіка М.Д. Стражеска** (Київ, 5–7 березня 2025 р.) — усна доповідь «Вплив тривалості перебігу гострої ішемії на результат реваскуляризації в пацієнтів зі STEMI».
7. **Міжнародний навчально-практичний курс з профілактики та подолання ускладнень при інтервенційних втручаннях на базі навчального центру Terumo** (Алмати, Республіка Казахстан, 2025 р.) — усна доповідь «Менеджмент ускладнень в інтервенційній кардіології».
8. **Конференція Українського товариства з атеросклерозу з міжнародною участю «Україна і Європа: єднаємо серця»** (Київ, 23 квітня 2025 р.) — усна доповідь «Вплив стресу на коронарний атеросклероз».
9. **Міжнародне науково-практичне стажування та цикл фахових семінарів на базі II. interní kliniky — kliniky kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze та 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy** (Прага, Чеська Республіка, 2025 р.) — усна доповідь, представлення та фахове обговорення результатів дисертаційного дослідження «Підвищення ефективності реперфузійних заходів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом».
10. **XXVI Національний конгрес кардіологів України** (Київ, 23–26 вересня 2025 р.) — усна доповідь у співавторстві «Статеві відмінності в перебігу гострого коронарного синдрому».
11. **Науково-практична конференція «Менеджмент ускладнень при інтервенційному лікуванні ішемічної хвороби серця в умовах воєнного стану»** (Київ, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», 3 жовтня 2025 р.) — усна доповідь з питань профілактики, діагностики та лікування ускладнень в інтервенційній кардіології.

12. **III Науково-практична конференція молодих учених «Сучасні тенденції та новітні технології в медицині: погляд молодого вченого»** (Київ, 28 листопада 2025 р.) — усна доповідь «Терміни реваскуляризації при гострому інфаркті міокарда».
13. **Цикл міжнародних науково-практичних семінарів на базі університетських клінік м. Сеул** (Сеул, Республіка Корея, 2026 р.) — усна доповідь, представлення та фахове обговорення результатів дисертаційного дослідження «Підвищення ефективності реперфузійних заходів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом».
14. **Науково-практична конференція «Сучасні технології та дослідження в кардіології», присвячена пам'яті академіка М.Д. Стражеска** (Київ, 12–13 березня 2026 р.) — усна доповідь «Кардіогенний шок. Формування реєстру та аналіз пацієнтів».
15. **XXVII Національний конгрес кардіологів України** (Київ, 22–25 вересня 2026 р.) — усні доповіді «Кардіогенний шок: формування реєстру й аналіз пацієнтів» та «Профілактика інфаркту міокарда: погляд інтервенційного кардіолога».
16. **Міжнародне науково-практичне стажування у відділенні кардіології Кардіоцентру Інституту клінічної та експериментальної медицини — Department of Cardiology, Cardiology Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine (IKEM)** (Прага, Чеська Республіка, 5–16 жовтня 2026 р.) — усна доповідь, представлення та фахове обговорення результатів дисертаційного дослідження «Підвищення ефективності реперфузійних заходів у пацієнтів із гострим коронарним синдромом».